VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur
Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg ledípasvír og 400 mg sófosbúvír.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 157 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 47 míkrógrömm af appelsínugulu litarefni (sunset yellow FCF).

Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg ledípasvír og 200 mg sófosbúvír.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 78 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugul, tígullaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni um það bil 19 mm x 10 mm, ígreypt með „GSI“ á annarri hliðinni og „7985“ á hinni.

Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, hylkislaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni um það bil 14 mm x 7 mm, ígreypt með „GSI“ á annarri hliðinni og „HRV“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Harvoni er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrarbólgu C (CHC) hjá fullorðnum og börnum 3 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hvað varðar virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrarbólguveiru C (HCV), sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Harvoni skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrarbólgu C.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Harvoni fyrir fullorðna er 90 mg/400 mg einu sinni á dag með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Harvoni fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd (eins og kemur fram í töflu 2) og má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Harvoni sem kyrni er í boði til meðferðar gegn langvinnri lifrarbólgu C (CHC) hjá börnum 3 ára og eldri sem eiga í erfiðleikum með að gleypa filmuhúðaðar töflur. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Harvoni 33,75 mg/150 mg eða 45 mg/200 mg kyrni.

Tafla 1: Ráðlögð meðferðarlengd fyrir Harvoni og ráðlögð notkun ríbavírins sem gefið er samhliða hjá völdum undirhópum

Þýði (meðal annars sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV)	**Meðferð og lengd**
Fullorðnir sjúklingar og börn 3 ára og eldri[a] með arfgerð 1, 4, 5 eða 6 CHC	
Sjúklingar án skorpulifrar	Harvoni í 12 vikur. - Íhuga má Harvoni í 8 vikur hjá sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 1 og hafa ekki fengið meðferð (sjá kafla 5.1, ION-3 rannsóknin).
Sjúklingar með tempraða skorpulifur	Harvoni + ríbavírin [b, c] í 12 vikur eða Harvoni (án ríbavírins) í 24 vikur. - Íhuga má Harvoni (án ríbavírins) í 12 vikur hjá sjúklingum sem taldir eru eiga litla hættu á klínískum framgangi sjúkdóms og sem hafa síðari möguleika á endurmeðferð (sjá kafla 4.4).
Sjúklingar sem hafa gengist undir lifrarígræðslu, sem eru ekki með skorpulifur eða eru með tempraða skorpulifur	Harvoni + ríbavírin[b, c] í 12 vikur (sjá kafla 5.1). - Íhuga má Harvoni (án ríbavírins) í 12 vikur (hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulifur) eða í 24 vikur (hjá sjúklingum með skorpulifur) hjá sjúklingum sem ekki mega fá eða eru með óþol fyrir ríbavírini.
Sjúklingar með vantempraða skorpulifur burtséð frá stöðu ígræðslu	Harvoni + ríbavírin[d] í 12 vikur (sjá kafla 5.1). - Íhuga má Harvoni (án ríbavírins) í 24 vikur hjá sjúklingum sem ekki mega fá eða eru með óþol fyrir ríbavírini.
Fullorðnir sjúklingar og börn 3 ára og eldri[a] með arfgerð 3 CHC	
Sjúklingar með tempraða skorpulifur og/eða fyrri meðferðarbrest	Harvoni + ríbavírín[b] í 24 vikur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

a Sjá töflu 2 fyrir ráðlagða skömmtun Harvoni byggða á þyngd fyrir börn 3 ára og eldri.
b Fullorðnir: Ríbavírín skammtur byggður á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg), gefinn til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat.
c Börn: sjá töflu 4 hér að neðan varðandi ráðlagða skammta af ríbavíríni.
d Ráðleggingar um skömmtun ríbavíríns hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur koma fram í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 2: Skömmtun fyrir börn 3 ára og eldri fyrir notkun Harvoni taflna*

Líkamsþyngd (kg)	Skömmtun fyrir Harvoni töflur	Ledípasvír/sófosbúvír daglegur skammtur
≥ 35	ein 90 mg/400 mg tafla einu sinni á dag eða tvær 45 mg/200 mg töflur einu sinni á dag	90 mg/400 mg/dag
17 til < 35	ein 45 mg/200 mg tafla einu sinni á dag	45 mg/200 mg/dag

* Harvoni er einnig tiltækt sem kyrni fyrir börn með CHC 3ára og eldri (sjá kafla 5.1). Ekki er mælt með að sjúklingar sem vega < 17 kg taki töflur. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Harvoni 33.75 mg/150 mg eða 45 mg/200 mg kyrni.

Tafla 3: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ríbavírins þegar það er gefið ásamt Harvoni fullorðnum sjúklingum með vantempraða skorpulifur

Sjúklingur	Ríbavírin skammtur*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) flokkur B skorpulifur fyrir ígræðslu	1.000 mg á dag hjá sjúklingum < 75 kg og 1.200 mg fyrir þá sem vega ≥ 75 kg
CPT flokkur C skorpulifur fyrir ígræðslu CPT flokkur B eða C skorpulifur eftir ígræðslu	Upphafsskammtur sem nemur 600 mg, sem má stilla smám saman upp í að hámarki 1.000/1.200 mg (1.000 mg fyrir sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 75 kg) ef hann þolist vel. Ef upphafsskammturinn þolist ekki vel skal minnka skammtinn eftir því sem klínískt tilefni er til miðað við blóðrauðagildi

* Ef ekki er unnt að ná stöðluðum ríbavirín skömmtum (miðað við þyngd og nýrnastarfsemi) vegna þess hve það þolist illa skal íhuga 24 vikur með Harvoni + ríbaviríni til að lágmarka hættuna á bakslagi.

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírín þegar ríbavíríni er bætt við Harvoni fyrir fullorðna.

Hjá börnum á aldrinum 3 ára og eldri er mælt með eftirfarandi skömmtum af ríbavíríni þar sem lyfinu er skipt í tvo skammta á dag og gefið með mat:

Tafla 4: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ríbavírins þegar það er gefið ásamt Harvoni börnum 3 ára og eldri

Líkamsþyngd (kg)	Ríbavírin skammtur*
< 47	15 mg/kg/dag
47 - 49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66 - 74	1.000 mg/dag
> eða = 75	1.200 mg/dag

* Daglegur skammtur af ríbavírini er byggður á þyngd og gefinn til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat.

Breytingar skammta af ríbavírini hjá fullorðnum sem taka 1.000-1.200 mg daglega
Ef Harvoni er notað ásamt ríbavírini og sjúklingur er með alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríbavírini skal breyta skammtinum af ríbavírini eða hætta tökunni, ef við á, þar til aukaverkunin gengur til baka eða verður vægari. Tafla 5 veitir leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og hvernig hætta skal töku á grundvelli blóðrauðastyrks og ástands hjarta sjúklings.

Tafla 5: Leiðbeiningar fyrir breytingar á skömmtum af ríbavírini við samhliða lyfjagjöf með Harvoni hjá fullorðnum

Rannsóknargildi	Minnkið skammt ríbavíríns í 600 mg/dag ef:	Hættið töku ríbavíríns ef:
Blóðrauði hjá sjúklingum sem ekki eru með hjartasjúkdóm	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl lækkun blóðrauða á 4 vikna meðferðartímabili	< 12 g/dl þrátt fyrir lægri skammt í 4 vikur

Þegar búið er að gera hlé á notkun ríbavíríns, ýmist vegna frávika á blóðgildum eða vegna klínískra einkenna, má reyna að hefja notkun ríbavíríns á ný með 600 mg á dag og auka svo skammtinn í 800 mg á dag. Þó er ekki mælt með að auka ríbavírín í upphaflegan ráðlagðan skammt (1.000 mg til 1.200 mg á dag).

Börn < 3 ára
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Harvoni hjá börnum < 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Gleymdur skammtur
Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að ef uppköst verða innan 5 tíma frá skömmtun skal taka aðra töflu. Verði uppköst meira en 5 tímum eftir skömmtun þarf ekki að taka annan skammt (sjá kafla 5.1).

Ef skammtur gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir eðlilegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka töfluna eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 18 klst. hafa liðið skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

Aldraðir
Ekki er ástæða til að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m^2) og lokastigsnýrnabilun (ESRD, *end stage renal disease)* sem krefst skilunar. Nota má Harvoni hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte [CPT] flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur (sjá kafla 5.1).

<u>Lyfjagjöf</u>

Til inntöku.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töfluna/töflurnar í heilu lagi með eða án matar. Vegna beiska bragðsins er ekki mælt með að tyggja eða mylja filmuhúðaðar töflur (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða lyfjagjöf með rósúvastatíni (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru öflugir P-glýkóprótein (P-gp) virkjar í þörmum (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt). Samhliða lyfjagjöf mun draga verulega úr plasmaþéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem getur leitt til minnkaðrar verkunar Harvoni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Harvoni skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír.

Virkni gegn tilteknum arfgerðum

Varðandi ráðlagðar meðferðaráætlanir með mismunandi HCV arfgerðum, sjá kafla 4.2. Varðandi veirufræðilega og klíníska virkni gegn tilteknum arfgerðum, sjá kafla 5.1.

Klínskar upplýsingar til stuðnings notkunar Harvoni hjá fullorðnum sem sýktir eru af HCV af arfgerð 3 eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1). Hlutfallsleg verkun 12 vikna áætlunar sem felur í sér ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírin, samanborið við 24 vikna áætlun með sófosbúvíri + ríbavírini, hefur ekki verið rannsökuð. Mælt er með því að veita hefðbundna 24 vikna meðferð hjá öllum sjúklingum af arfgerð 3 sem hafa fengið meðferð og hjá þeim sjúklingum af arfgerð 3 sem hafa ekki fengið meðferð og eru með skorpulifur (sjá kafla 4.2). Við sýkingu af arfgerð 3 ætti eingöngu að íhuga notkun Harvoni (alltaf í samsetningu með ríbavírini) hjá sjúklingum sem taldir eru eiga mikla hættu á klínískum framgangi sjúkdóms og sem hafa ekki aðra meðferðarmöguleika.

Klínskar upplýsingar til stuðnings notkunar Harvoni hjá fullorðnum sem sýktir eru af HCV af arfgerðum 2 og 6 eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír-meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíódaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við lifrarbólgu er hafin.

Amíódarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Harvoni þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef notkun þeirra er frábending.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastarfsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Harvoni.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíódarón við einkennum hægtakts og gáttaslegalrofs og ráðleggja þeim að leita læknisaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrarbólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykursfalls með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við

sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækninn, sem hefur umsjón með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

Samhliða sýking HCV (lifrarbólguveira C)/HBV (lifrarbólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrarbólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Meðferð sjúklinga með fyrri útsetningu hvað varðar HCV beinvirk andveirulyf

Hjá sjúklingum sem verða fyrir meðferðarbresti með ledípasvíri/sófosbúvíri verður í flestum tilvikum vart við val stökkbreytinga hvað varðar ónæmi fyrir NS5A, sem dregur verulega úr næmi fyrir ledípasvíri (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn gefa til kynna að slíkar NS5A stökkbreytingar gangi ekki til baka við langtíma eftirfylgni. Sem stendur liggja ekki fyrir neinar upplýsingar til stuðnings árangurs af endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti með ledípasvíri/sófosbúvíri með síðari áætlun sem fól í sér NS5A hemil. Á sama hátt liggja ekki fyrir neinar upplýsingar til stuðnings árangurs af NS3/4A próteasahemlum hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti við fyrri meðferð sem fól í sér NS3/4A próteasahemil. Slíkir sjúklingar geta því þurft á öðrum flokkum lyfja að halda til þess að losna við HCV sýkingu. Í kjölfarið skal íhuga lengri meðferð handa sjúklingum þar sem óvíst er um síðari möguleika á endurmeðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m^2) og lokastigsnýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar. Nota má Harvoni hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin þegar Harvoni er notað samhliða ríbavírini fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) < 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Fullorðnir sem eru með vantemprað skorpulifur og/eða bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu

Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá HCV sýktum sjúklingum af arfgerð 5 og arfgerð 6 með vantemprað skorpulifur og/eða sem bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu hefur ekki verið rannsökuð. Meðferð með Harvoni skal taka mið af mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Notkun ásamt miðlungi öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín) kunna að draga úr plasmaþéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Harvoni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt tilteknum meðferðaráætlunum gegn HIV retróveirum

Harvoni hefur reynst auka útsetningu fyrir tenófóvíri, einkum þegar það er notað ásamt HIV meðferðaráætlun sem felur í sér notkun á tenófóvír dísóproxíl fúmarati og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (ritonavír eða kóbísistat). Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hefur ekki verið staðfest. Meta þarf hugsanlega áhættu og ávinning í tengslum við samhliða lyfjagjöf Harvoni ásamt samsettri töflu með föstum skammti sem inniheldur elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati sem gefið er samhliða örvuðum HIV próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darunavíri), einkum hjá sjúklingum sem eiga aukna hættu á vanstarfsemi nýrna. Fylgjast skal með

sjúklingum sem fá Harvoni samhliða elvitegravíri/ kóbísistati/ emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati og örvuðum HIV próteasahemli með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvíri. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat, emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi.

Notkun ásamt HMG-CoA redúktasahemlum

Samhliða lyfjagjöf Harvoni og HMG-CoA redúktasahemla (statína) getur aukið verulega styrk statínsins, sem eykur hættu á vöðvakvillum og rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).

Börn

Harvoni er ekki ráðlagt fyrir börn < 3 ára þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi sjúklinga.

Hjálparefni

Harvoni inniheldur azólitarefnið (sunset yellow FCF) (E110), sem kann að valda ofnæmisviðbrögðum. Það inniheldur einnig laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Harvoni inniheldur ledípasvír og sófosbúvír kunna þær milliverkanir sem vart hefur orðið við í tengslum við þessi virku efni að koma fram með Harvoni.

Möguleikar á því að Harvoni hafi áhrif á önnur lyf

Ledípasvír er *in vitro* hemill lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP-prótínsins og kann að auka frásog hvarfefna þessara flutningsefna sem gefin eru samhliða í þörmum.

Möguleikar á því að önnur lyf hafi áhrif á Harvoni

Ledípasvír og sófosbúvír eru hvarfefni lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP en það er GS-331007 ekki.

Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) kunna að draga verulega úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar ledípasvírs/sófosbúvírs og því er notkun þeirra með Harvoni frábending (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín) kunna að draga úr plasmaþéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Harvoni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliða lyfjagjöf Harvoni með lyfjum sem hamla P-gp og/eða BCRP kann að auka styrk ledípasvírs og sófosbúvírs í blóðvökva án þess að auka styrk GS-331007 í blóðvökva; gefa má því Harvoni samhliða P-gp og/eða BCRP hemlum. Ekki er búist við klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við ledípasvír/sófosbúvír af völdum CYP450 eða UGT1A1 ensíma.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náið eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Harvoni stendur.

Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun HCV veira.

Milliverkanir milli Harvoni og annarra lyfja

Tafla 6 veitir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldismeðaltals minnstu fervika [GLSM] voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin jafngildismörk). Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er eru byggðar á rannsóknum sem voru annaðhvort gerðar með ledípasvíri/sófosbúvíri, eða ledípasvíri og sófosbúvíri sem stökum efnum, eða þær eru fyrirsjáanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram með ledípasvíri/sófosbúvíri. Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 6: Milliverkanir milli Harvoni og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum	**Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni**
LYF SEM DRAGA ÚR SÝRUMYNDUN		
		Leysni ledípasvírs minnkar eftir því sem pH gildi hækkar. Búist er við því að lyf sem hækka pH gildi í maga lækki styrk ledípasvírs.
Sýrubindandi lyf		
T.d. ál- eða magnesíumhýdroxíð; kalsíumkarbónat	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hækkun pH gildis í maga)	Mælt er með að gefa sýrubindandi lyf og Harvoni með 4 klst. millibili.
H_2-viðtakablokkar		
Famótidín (40 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[c]/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[c, d] Famótidín skammtað samtímis Harvoni[d] Cimetidín[e] Nizatidín[e] Ranitidín[e]	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sófosbúvír ↑ C_{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Hækkun pH gildis í maga)	H_2-viðtakablokka má gefa samtímis eða á svipuðum tíma og Harvoni, í skammti sem ekki er stærri en sem nemur skömmtum sambærilegum við famótidín 40 mg tvisvar á dag.
Famótidín (40 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[c]/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[c, d] Famótidín skammtað 12 klst. fyrir Harvoni[d]	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Hækkun pH gildis í maga)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Prótonpumpuhemlar		
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[c]/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[c] Ómeprazól skammtað samtímis Harvoni Lansóprazól[e] Rabeprazól[e] Pantóprazól[e] Esómeprazól[e]	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Hækkun pH gildis í maga)	Gefa má prótonpumpuhemla sem nemur skömmtum sambærilegum við ómeprazól 20 mg samtímis Harvoni. Ekki skal taka prótonpumpuhemla á undan Harvoni.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Amíódarón	Áhrif á styrk amíódaróns, sófosbúvírs og ledípasvírs ekki þekkt.	Samhliða lyfjagjöf amíódaróns með sófosbúvír-meðferðaráætlunum getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Harvoni (sjá kafla 4.4 og 4.8).
Dígoxín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Dígoxín ↔ Ledípasvir ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hemlun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með dígoxíni kann að auka styrk dígoxíns. Sýna ber aðgát og mælt er með að hafa eftirlit með meðferðarstyrk dígoxíns við samhliða lyfjagjöf með Harvoni.
SEGAVARNARLYF		
Dabigatran etexilat	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Dabigatran ↔ Ledípasvir ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hemlun P-gp)	Mælt er með klínísku eftirliti, þar sem fylgst er með merkjum um blæðingu og blóðleysi, þegar dabigatran etexilat er gefið samhliða Harvoni. Blóðstorkupróf hjálpar til við að auðkenna sjúklinga með aukna hættu á blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir dabigatran.
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ráðlagt er að hafa náið eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Harvoni stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Fenóbarbítal Fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með fenóbarbítali og fenýtóíni er frábending (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Karbamasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir *Fram komið:* Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með karbamasepíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með oxkarbasepíni er talin draga úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs, sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM		
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[d]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* Rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Fram komið:* Ledípasvír ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með rifampicíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[d]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* Rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Fram komið:* Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Virkjun P-gp)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Rifabútín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir *Fram komið:* Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (n.a.) GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (n.a.) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með rifabútíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rifapentíni er talin draga úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Mídazólam (2,5 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur) Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)	*Fram komið:* Mídazólam ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hemlun CYP3A) Mídazólam ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Virkjun CYP3A) *Áætluð:* ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Ekki er þörf á að aðlaga skammta af Harvoni eða mídazólam.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR		
Efavírenz/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Efavírenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabín ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenófóvír ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledípasvír ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða efavírenz/ emtricitabíns/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
Emtricitabín/ rilpivirín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Emtricitabín ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirín ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenófóvír ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledípasvír ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða emtricitabíns/ rilpiviríns/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Abakavír/ lamivúdín (600 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Abakavír ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivúdín ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledípasvír ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða abakavírs/ lamivúdíns er þörf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR		
Atazanavír örvað með ritonavíri (300 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Atazanavír ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sófosbúvír ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða atazanavírs (örvað með ritonavíri) er þörf. Varðandi samsetninguna tenófóvír/emtricitabín + atazanavír/ritonavír, sjá upplýsingar hér á eftir.
Atazanavír örvað með ritonavíri (300 mg/ 100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d] Skammtað samtímis[f]	Atazanavír ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavír ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabín ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenófóvír ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96(1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Þegar það var gefið með tenófóvír dísóproxíl fúmarati sem notað var samhliða atazanavíri/ritonavíri jók Harvoni styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4). Styrkur atazanavírs eykst einnig og hætta er á hækkun bílirúbíngilda/gulu. Sú hætta er jafnvel meiri ef ríbavírin er notað sem hluti af HCV meðferð.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[d]	Darunavír ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða darunavírs (örvað með ritonavíri) er þörf. Varðandi samsetninguna tenófóvír/emtricitabín + darunavír/ritonavír, sjá upplýsingar hér á eftir.
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)	Darunavír ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sófosbúvír ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d] Skammtað samtímis[f]	Darunavír ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavír ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabín ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenófóvír ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledípasvír ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Þegar það var gefið með darunavíri/ritonavíri sem notað var samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati jók Harvoni styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Lopinavír örvað með ritonavíri + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Lopinavír ↑ Ritonavír ↔ Emtricitabín ↑ Tenófóvír ↑ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Þegar það er gefið með lopinavíri/ritonavíri sem notað var samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati er búist við að Harvoni auki styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).
Tipranavír örvað með ritonavíri	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með tipranavíri (örvað með ritonavíri) er talin draga úr styrk ledípasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR		
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[d]	Raltegravír ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledípasvír ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða raltegravírs er þörf.
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[d]	Raltegravír ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sófosbúvír ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Emtricitabín ↑ Tenófóvír *Fram komið:* Elvitegravír ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kóbísistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sófosbúvír ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Þegar það er gefið með elvitegravíri/ kóbísistati/ emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati er búist við að Harvoni auki styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).
Dolutegravír	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Dolutegravír ↔ Ledípasvir ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvir ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með jóhannesarjurt er frábending (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Rósúvastatín[g]	↑ Rósúvastatín (Hemlun lyfjaflutningsefnanna OATP og BCRP)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rósúvastatíni kann að auka verulega styrk rósúvastatíns (margföld aukning AUC) sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum á borð við rákvöðvalýsu. Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rósúvastatíni er frábending (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Pravastatín[g]	↑ Pravastatín	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með pravastatíni kann að auka verulega styrk pravastatíns, sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum. Mælt er með klínísku og lífeðlisfræðilegu eftirliti hjá þessum sjúklingum og skammtaaðlögunar getur reynst þörf (sjá kafla 4.4).
Önnur statín	*Áætluð:* ↑ Statín	Ekki er hægt að útiloka milliverkanir með öðrum HMG-CoA redúktasahemlum. Þegar þeir eru gefnir samhliða Harvoni skal íhuga að minnka skammt statína og framkvæma skal vandlegt eftirlit með aukaverkunum af völdum statína (sjá kafla 4.4).
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadon	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Ledípasvir	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða metadons er þörf.
Metadon (Metadon viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg/daglega])/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[d]	R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín[g]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Ledípasvir ↔ Cíklósporín	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða cíklósporíns er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náið eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun cíklósporíns.
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[h]	Cíklósporín ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sófosbúvír ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Takrólímus	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Ledípasvir	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða takrólímus er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náið eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun takrólímus.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Takrólímus (5 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[h]	Takrólímus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Norgestimat/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/etinýl estradíól 0,025 mg)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[d]	Nórelgestrómín ↔ C_{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinýl estradíól ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Engrar skammtaaðlögunar getnaðarvarnarlyfja til inntöku er þörf.
Norgestimat/ etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinýl estradíól 0,025 mg)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[d]	Nórelgestrómín ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinýl estradíól ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

n.a. = á ekki við

a Meðalhlutfall (90% CI) lyfjahvarfa lyfja sem gefin eru samhliða öðru rannsóknarlyfinu eða báðum. Engin áhrif = 1,00.

b Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

c Gefið sem Harvoni.

d Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 70-143%.

e Þetta eru lyf innan sama flokks þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.

f Aðskilin lyfjagjöf (með 12 klst. millibili) með atazanavíri/ritonavíri + emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða darunavíri/ritonavíri + emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati og Harvoni gaf svipaðar niðurstöður.

g Þessi rannsókn var framkvæmd með öðrum tveimur beinvirkum andveirulyfjum.

h Lífjafngildi/jafngildismörk 80-125%.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þegar Harvoni er notað ásamt ríbavírini þarf að gæta ýtrustu varúðar til þess að forðast þungun hjá kvenkyns sjúklingum og kvenkyns mökum karlkyns sjúklinga. Sýnt hefur verið fram á veruleg áhrif sem valda vansköpunum og/eða fósturdauða hjá öllum dýrategundum sem útsettar hafa verið fyrir ríbavírini. Konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn

meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að henni lýkur eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ledípasvír, sófosbúvír eða Harvoni á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Engin veruleg áhrif á þroska fósturs hafa komið fram með ledípasvíri eða sófosbúvíri hjá rottum og kanínum. Þó hefur ekki tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu af ráðlögðum klínískum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Harvoni á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ledípasvír eða sófosbúvír og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að ledípasvír og umbrotsefni sófosbúvírs skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn sem eru á brjósti. Þess vegna ættu konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Harvoni.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn hvað varðar áhrif Harvoni á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa ledípasvírs eða sófosbúvírs á frjósemi.

Ef ríbavírin er gefið samhliða Harvoni gilda frábendingar varðandi notkun ríbavírins á meðgöngu og við brjóstagjöf (sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Harvoni (gefið eitt og sér eða ásamt ríbavírini) hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um það að þreyta var algengari hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír en þeim sem fengu lyfleysu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga fyrir fullorðna

Mat á öryggi Harvoni er einkum byggt á samantekt úr 3. stigs klínískum rannsóknum án samanburðar hjá 1.952 sjúklingum sem fengu Harvoni í 8, 12 og 24 vikur, þar á meðal 872 sjúklingum sem fengu Harvoni í samsettri meðferð með ríbavírini.

Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð til frambúðar vegna aukaverkana var 0%, < 1% og 1% hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð; og < 1%, 0% og 2% hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírin í samsettri meðferð í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð.

Í klínískum rannsóknum voru þreyta og höfuðverkur algengari hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Þegar ledípasvír/sófosbúvír var rannsakað ásamt ríbavírini voru algengustu aukaverkanirnar í samsettri meðferð ledípasvír/sófosbúvír

+ ríbavírin í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini, án þess að vart yrði við aukna tíðni eða aukinn alvarleika aukaverkana sem búist er við.

Tafla yfir aukaverkanir

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir með Harvoni (Tafla 7). Aukaverkanirnar eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Tafla 7: Aukaverkanir sem komið hafa fram í meðferð með Harvoni

Tíðni	Aukaverkun
Taugakerfi:	
Mjög algengar	höfuðverkur
Húð og undirhúð:	
Algengar	útbrot
Ekki þekkt	ofnæmisbjúgur
Almennar aukaverkanir:	
Mjög algengar	þreyta

Fullorðnir sem eru með vantempraða skorpulifur og/eða bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu

Öryggisupplýsingar varðandi ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini í 12 eða 24 vikur hjá fullorðnum með vantempraðan lifrarsjúkdóm og/eða sem hafa gengist undir lifrarígræðslu voru metnar í tveimur opnum rannsóknum (SOLAR-1 og SOLAR-2). Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem voru með vantempraða skorpulifur og/eða höfðu gengist undir lifrarígræðslu og fengu ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini. Þrátt fyrir að aukaverkanir, þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir, kæmu oftar fram í þessari rannsókn en í rannsóknum þar sem sjúklingar með vantempraðan sjúkdóm og/eða sjúklingar sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu voru ekki hafðir með, voru þær aukaverkanir sem fram komu eins og þær sem búist var við sem klínískum afleiðingum af langt gengnum lifrarsjúkdómi og/eða ígræðslu eða í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini (sjá nákvæmar upplýsingar um rannsóknina í kafla 5.1).

Lækkun blóðrauða í < 10 g/dl og < 8,5 g/dl meðan á meðferð stóð kom fram hjá 39% og 13% af sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini, í þessari röð. Notkun ríbavírins var hætt hjá 15% sjúklinga.

Skipt var um ónæmisbælandi lyf hjá 7% þeirra sem fengu lifrarígræðslu.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ledípasvír/sófosbúvír var gefið 18 sjúklingum með skorpulifur af arfgerð 1 og alvarlega skerta nýrnastarfsemi í 12 vikur í opinni rannsókn (rannsókn 0154). Þetta takmarkaða klíníska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Öryggi Harvoni hefur verið metið í 12 vikna rannsókn án samanburðar hjá 95 sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar (rannsókn 4063). Við þessar aðstæður er útsetning fyrir sófosbúvír umbrotsefninu GS-331007 aukin 20-falt og er hærri en þéttni þar sem aukaverkanir hafa komið fram í forklínískum rannsóknum. Þetta takmarkaða klíníska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana og dauðsfalla miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun.

Börn

Öryggi og verkun Harvoni hjá börnum 3 ára og eldri byggist á gögnum úr 2. stigs, opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1116) sem náði til 226 sjúklinga sem fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 eða 24 vikur eða ledípasvíri/sófosbúvíri og ríbavíríni í 24 vikur. Aukaverkanirnar voru í samræmi við aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum á ledípasvíri/sófosbúvíri hjá fullorðnum (sjá töflu 7).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Takttruflanir
Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar Harvoni er notað ásamt amíódaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Húðsjúkdómar
Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærstu skráðu skammtarnir af ledípasvíri og sófosbúvíri voru 120 mg tvisvar daglega í 10 daga og stakur 1.200 mg skammtur, í þessari röð. Í þessum rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þessa skammta og aukaverkanir voru af svipaðri tíðni og alvarleika og tilkynnt var um í hópunum sem fengu lyfleysu. Áhrif af stærri skömmtum eru ekki þekkt.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmtun Harvoni. Ef ofskömmtun verður þarf að hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar merki um eiturverkanir. Meðferð vegna ofskömmtunar Harvoni felst í almennum stuðningsaðgerðum svo sem eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ólíklegt er að blóðskilun fjarlægi ledípasvír að miklu leyti þar sem ledípasvír binst verulega prótínum í blóðvökva. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefni sófosbúvírs, GS-331007, á árangursríkan hátt, með 53% útdráttarhlutfalli.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beinvirkt andveirulyf; ATC-flokkur: J05AP51

Verkunarháttur

Ledípasvír er HCV hemill sem hefur áhrif á HCV NS5A prótínið, sem skiptir megin máli fyrir bæði RNA afritun og byggingu HCV veirueinda. Lífefnafræðileg staðfesting á hemlun NS5A af völdum ledípasvírs er ekki möguleg á þessu stigi þar sem NS5A hefur enga ensímvirkni. *In vitro* rannsóknir á ónæmi og víxlónæmi gefa til kynna að virkni ledípasvírs hafi fyrst og fremst áhrif á NS5A.

Sófosbúvír er hemill hjá öllum arfgerðum hvað varðar HCV NS5B RNA-háða RNA fjölliðu, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er núkleótíðaforlyf sem umbrotnar í frumum og myndar síðan lyfjafræðilega virkt úridínhliðstæðuþrífosfat (GS-461203), sem getur sameinast HCV RNA fyrir tilstilli NS5B fjölliðunnar og stöðvar keðjuna. GS-461203 (virkt umbrotsefni

sófosbúvírs) virkar ekki sem hemill á DNA manna og RNA fjölliðu og er heldur ekki hemill fyrir RNA fjölliðu hvatbera.

Virkni gegn veirum

EC_{50} gildi ledípasvírs og sófosbúvírs gegn afritum í fullri lengd eða blendingsafritum sem fólu í sér NS5A og NS5B raðir úr klínískum stofnum koma fram á töflu 8. 40% sermi manna hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV en minnkaði virkni ledípasvírs gegn HCV 12-falt gegn HCV afritum af arfgerð 1a.

Tafla 8: Virkni ledípasvírs og sófosbúvírs gegn blendingsafritum

Arfgerð afrita	Virkni ledípasvírs (EC_{50}, nM)		Virkni sófosbúvírs (EC_{50}, nM)	
	Stöðug afrit	NS5A tímabundin afrit Miðgildi (á bilinu)[a]	Stöðug afrit	NS5B tímabundin afrit Miðgildi (á bilinu)[a]
Arfgerð 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Arfgerð 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Arfgerð 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Arfgerð 2b	16-530[b]	-	15[b]	-
Arfgerð 3a	168	-	50	81 (24-181)
Arfgerð 4a	0,39	-	40	-
Arfgerð 4d	0,60	-	-	-
Arfgerð 5a	0,15[b]	-	15[b]	-
Arfgerð 6a	1,1[b]	-	14[b]	-
Arfgerð 6e	26[4b]	-	-	-

a Tímabundin afrit sem bera NS5A eða NS5B úr stofnum sjúklinga.
b Blendingsafrit sem bera NS5A gen af arfgerð 2b, 5a, 6a og 6e voru notuð til þess að prófa ledípasvír en blendingsafrit sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notuð til þess að prófa sófosbúvír.

Ónæmi

Við frumuræktun
HCV afrit með minnkað næmi gagnvart ledípasvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir arfgerðir 1a og 1b. Minnkað næmi fyrir ledípasvíri var sett í samhengi við megin NS5A skiptihvarfið Y93H bæði hjá arfgerð 1a og 1b. Auk þess myndaðist Q30E skiptihvarf hjá afritum af arfgerð 1a. Stökkbreytingar NS5A RAV með endurröðun sýndu að skiptihvörf sem ollu vægi breytingar sem nam > 100 og ≤ 1.000 hvað varðar næmi gagnvart ledípasvíri eru Q30H/R, L31I/M/V, P32L og Y93T í arfgerð 1a og P58D og Y93S í arfgerð 1b; og skiptihvörf sem ollu vægi breytingar sem nam > 1.000 eru M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S í arfgerð 1a og A92K og Y93H í arfgerð 1b.

HCV afrit með minnkað næmi gagnvart sófosbúvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, svo sem 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Minnkað næmi fyrir sófosbúvíri var sett í samhengi við megin NS5B skiptihvarfið S282T hjá öllum arfgerðum afrita sem rannsakaðar voru. Stökkbreytingar S282T skiptihvarfsins með endurröðun í afritum á 8 arfgerðum dró 2 til 18-falt úr næmi fyrir sófosbúvíri og dró úr veirufjölgun sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð.

Í klínískum rannsóknum – Fullorðnir með arfgerð 1
Í safngreiningu á sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 3. stigs rannsóknum, (ION-3, ION-1 og ION-2), gátu 37 sjúklingar (29 með arfgerð 1a og 8 með arfgerð 1b) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirubrests eða vegna þess að notkun rannsóknarlyfsins var hætt snemma og þar sem þeir voru með HCV RNA > 1.000 a.e./ml. NS5A og NS5B upplýsingar um djúpa raðgreiningu (viðmiðunargildi mælingar var 1%) eftir grunnviðmið lágu fyrir hjá 37/37 og 36/37 sjúklingum, í þessari röð.

Afbrigði NS5A sem tengjast ónæmi (resistance-associated variants [RAV]) komu fram í stofnum eftir grunnviðmið úr 29/37 (22/29 af arfgerð 1a og 7/8 af arfgerð 1b) sjúklingum sem náðu ekki varanlegri veirusvörun (SVR). Af þeim 29 sjúklingum sem voru með arfgerð 1a og voru tækir í ónæmisprófun voru 22/29 (76%) sjúklingar með eitt eða fleiri NS5A RAV staðsett á K24, M28, Q30, L31, S38 og

Y93 þegar brestur átti sér stað, en þeir 7/29 sem eftir voru sýndu ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað. Algengustu afbrigðin voru Q30R, Y93H og L31M. Af þeim 8 sjúklingum með arfgerð 1b sem voru tækir í prófun á ónæmi voru 7/8 (88%) með eitt eða fleiri NS5A RAV staðsett á L31 og Y93 þegar brestur átti sér stað, en 1/8 sjúklingur hafði ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað. Algengasta afbrigðið var Y93H. Af þeim 8 sjúklingum sem höfðu ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað fengu 7 sjúklingar meðferð í 8 vikur (n = 3 með ledípasvíri/sófosbúvíri; n = 4 með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírin) og 1 sjúklingur fékk ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur. Í svipgerðargreiningum sýndu stofnar eftir grunnviðmið úr sjúklingum sem voru með NS5A RAV þegar brestur átti sér stað 20- til að minnsta kosti 243-falt (stærsti skammtur sem var prófaður) minnkað næmi gagnvart ledípasvíri. Stökkbreytingar Y93H skiptihvarfsins með endurröðun bæði hjá arfgerð 1a og 1b auk Q30R og L31M skiptihvarfsins í arfgerð 1a dró verulega úr næmi fyrir ledípasvíri (vægi breytingar á EC_{50} gildi var á bilinu 544-falt til 1.677-falt).

Hjá sjúklingum eftir ígræðslu með tempraðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm annaðhvort fyrir eða eftir ígræðslu (SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknir), var bakslag tengt því að eitt eða fleiri af eftirfarandi NS5A RAV greindist: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D og Y93H/C í 12/14 sjúklingum með arfgerð 1a og L31M, Y93H/N í 6/6 sjúklingum með arfgerð 1b.

NS5B skiptihvarfið E237G greindist hjá 3 sjúklingum (1 með arfgerð 1b og 2 með arfgerð 1a) í 3. stigs rannsóknum (ION-3, ION-1 og ION-2) og hjá 3 sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1a í SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknunum við bakslag. E237G skiptihvarfið sýndi 1,3-falda lækkun á næmi fyrir sófosbúvíri samkvæmt magngreiningu afrita af arfgerð 1a. Klínískt mikilvægi þessa skiptihvarfs er ekki þekkt sem stendur.

Skiptihvarf S282T sem tengist ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B greindist ekki í neinum stofnum með veirubrest úr 3. stigs rannsóknunum. Hins vegar greindist NS5B S282T skiptihvarf ásamt NS5A skiptihvörfunum L31M, Y93H og Q30L hjá einum sjúklingi þegar brestur átti sér stað eftir 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 2. stigs rannsókn (LONESTAR). Þessi sjúklingur var í kjölfarið meðhöndlaður að nýju með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírin í 24 vikur og náði SVR að lokinni endurmeðferð.

Í SIRIUS rannsókninni (sjá „Verkun og öryggi“, hér á eftir) fengu 5 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1 bakslag eftir meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri, með eða án ríbavírins. Vart varð við NS5A RAV við bakslag hjá 5/5 sjúklingum (fyrir arfgerð 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] og Q30R [n = 1]; fyrir arfgerð 1b: Y93H [n = 3]).

Í klínískum rannsóknum – Fullorðnir með arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6
NS5A RAV: Enginn sjúklingur með sýkingu af arfgerð 2 fékk bakslag í klínísku rannsókninni og því liggja engin gögn fyrir um NS5A RAV þegar brestur átti sér stað.

Hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 og með veirubrest, kom myndun NS5A RAV (þ.m.t. aukning á RAV við grunnviðmið) yfirleitt ekki fram þegar brestur átti sér stað (n = 17).

Aðeins fáir sjúklingar með sýkingu af arfgerð 4, 5 og 6 hafa verið metnir (samtals 5 sjúklingar með brest). NS5A skiptihvarfið Y93C kom fram í HCV hjá 1 sjúklingi (arfgerð 4) en NS5A RAV við grunnviðmið kom fram þegar brestur átti sér stað hjá öllum sjúklingum. Í SOLAR-2 rannsókninni greindist einn sjúklingur með arfgerð 4d með NS5B skiptihvarfið E237G við bakslag. Klínískt mikilvægi þessa skiptihvarfs er ekki þekkt sem stendur.

NS5B RAV: NS5B skiptihvarfið S282T kom fram hjá 1/17 sjúklingum með HCV af arfgerð 3 og veirubrest og hjá 1/3, 1/1 og 1/1 sjúklingum með HCV af arfgerðum 4, 5 og 6 og veirubrest, í þeirri röð.

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnviðmið á meðferðarárangur

Fullorðnir með arfgerð 1
Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV við grunnviðmið og meðferðarárangurs. Í safngreiningu á 3. stigs rannsóknunum voru 16% sjúklinga með greinanleg NS5A RAV við grunnviðmið í þýðisraðgreiningu eða djúpri raðgreiningu, burtséð frá undirflokki. NS5A RAV við grunnviðmið voru til staðar í of miklu magni hjá sjúklingum sem fengu bakslag í 3. stigs rannsóknunum (sjá „Verkun og öryggi“).

Eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (án ríbavírins) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð (armur 1 í ION-2 rannsókninni) náðist SVR hjá 4/4 sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar með ledípasvíri sem nam ≤ 100. Í sama meðferðararmi varð bakslag hjá 4/13 (31%) sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar sem nam > 100, samanborið við 3/95 (3%) hjá þeim höfðu ekkert RAV við grunnviðmið eða sem höfðu RAV sem olli vægi breytingar sem nam ≤ 100.

Eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð og voru með temprаða skorpulifur (SIRIUS, n = 77) náðist SVR12 hjá 8/8 sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli > 100-falt minnkuðu næmi fyrir ledípasvíri.

Hjá sjúklingum eftir ígræðslu með temprаðan lifrarsjúkdóm (SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknir), varð ekkert bakslag hjá sjúklingum með NS5A RAV (n = 23) við grunnviðmið eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni. Hjá sjúklingum með vantemprаðan lifrarsjúkdóm (fyrir og eftir ígræðslu), varð bakslag hjá 4/16 (25%) sjúklingum með NS5A RAV, sem olli > 100-földu ónæmi, eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni samanborið við 7/120 (6%) hjá þeim sem ekki voru með neitt NS5A RAV eða RAV við grunnviðmið sem olli ≤ 100-földu ónæmi.

NS5A RAV hópurinn sem sýndi > 100-falda breytingu voru eftirfarandi skiptihvörf í arfgerð 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eða í arfgerð 1b (Y93H). Hlutfall þeirra sem sýndu slík NS5A RAV við grunnviðmið við djúpa raðgreiningu var allt frá því að vera mjög lágt (viðmiðunargildi mælingar = 1%) í það að vera hátt (meginhluti í blóðvökva).

Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri greindist ekki í NS5B röð við grunnviðmið hjá neinum sjúklingi í 3. stigs rannsóknunum við þýðisraðgreiningu eða djúpa raðgreiningu. SVR var náð hjá öllum 24 sjúklingunum (n = 20 með L159F+C316N; n = 1 með L159F; og n = 3 með N142T) sem voru með afbrigði við grunnviðmið í tengslum við ónæmi gagnvart NS5B núkleósíðahemlum.

Fullorðnir með arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6
Vegna smæðar rannsóknanna hafa áhrif NS5A RAV við grunnviðmið á meðferðarárangur sjúklinga með arfgerðir 2, 3, 4, 5 eða 6 CHC ekki verið metin að fullu. Enginn verulegur munur á niðurstöðum kom fram eftir því hvort NS5A RAV við grunnviðmið var til staðar eða ekki.

Börn

Tilvist formeðferðar NS5A og/eða NS5B RAV hafði ekki áhrif á niðurstöður meðferðar þar sem allir sjúklingar með formeðferð RAV náðu SVR12 og SVR24. Einn 8 ára sjúklingur smitaður með arfgerð 1a af HCV sem náði ekki SVR12 hafði enga NS5A eða NS5B núkleósíðahemla RAV við grunnviðmið og hafði tilvonandi NS5A RAV Y93H við bakslag.

Víxlónæmi

Ledípasvír hafði fulla virkni gegn skiptihvarfi S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B en öll skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart ledípasvíri í NS5A voru fullkomlega næm fyrir sófosbúvíri. Bæði sófosbúvír og ledípasvír voru fyllilega virk gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum beinvirkun andveirulyfjum með aðra verkunarhætti, svo sem NS5B sem ekki eru

núkleósíðahemlar og NS3 próteasahemlar. NS5A skiptihvörf sem valda ónæmi gagnvart ledípasvíri kunna að draga úr virkni annarra NS5A hemla gegn veirum.

Verkun og öryggi

Verkun ledípasvír [LDV]/sófosbúvír [SOF] var metin í þremur opnum 3. stigs rannsóknum þar sem upplýsingar lágu fyrir um alls 1.950 sjúklinga með arfgerð 1 CHC. Ein af 3. stigs rannsóknunum þremur var framkvæmd á sjúklingum sem voru ekki með skorpulifur og sem höfðu ekki fengið meðferð (ION-3); ein rannsókn á sjúklingum sem voru með eða voru ekki með skorpulifur og sem höfðu ekki fengið meðferð (ION-1); og ein rannsókn á sjúklingum sem voru með eða voru ekki með skorpulifur sem fengu meðferðarbrest með fyrri meðferðaráætlun með interferóni, þar með taldar meðferðaráætlunum með HCV próteasahemli (ION-2). Sjúklingar í þessum rannsóknum voru með tempraðan lifrarsjúkdóm. Í öllum þremur 3. stigs rannsóknunum var verkun ledípasvírs/sófosbúvírs með eða án ríbavírins metin.

Lengd meðferðar var fyrirfram ákveðin í hverri rannsókn. HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS TaqMan HCV próf (útgáfu 2.0), til notkunar ásamt High Pure System. Prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ*, lower limit of quantification)* 25 a.e./ml. Varanleg veirusvörun (SVR, *sustained virologic response)* var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningarhlutfall HCV og var skilgreind sem HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð var hætt.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og eru ekki með skorpulifur – ION-3 (rannsókn 0108) – arfgerð 1
Í ION-3 var mat lagt á 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri, með eða án ríbavírins og 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð og eru ekki með skorpulifur af arfgerð 1 CHC. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 í einn af þremur meðferðarhópum og lagskipt eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b).

Tafla 9: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-3 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	**LDV/SOF 8 vikur (n = 215)**	**LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 216)**	**LDV/SOF 12 vikur (n = 216)**	**ALLS (n = 647)**
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Karlkyn	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Hvítir	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Arfgerð 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515)[a]
IL28CC arfgerð	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
Metavir skor mælt með FibroTest prófi[b]				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Ekki hægt að túlka	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Einn sjúklingur í LDV/SOF 8 vikna meðferðararminum var ekki með staðfesta undirgerð af arfgerð 1.
b Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 10: Svörunartíðni í ION-3 rannsókninni

	LDV/SOF 8 vikur (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 216)	LDV/SOF 12 vikur (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Árangur sjúklinga án SVR			
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	0/215	0/216	0/216
Bakslag[a]	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Annað[b]	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Arfgerð			
Arfgerð 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Arfgerð 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.
b Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

8 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins reyndist ekki síðri en 8 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri ásamt ríbavírini (meðferðarmunur 0,9%; 95% öryggisbil: -3,9% til 5,7%) og 12 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri (meðferðarmunur -2.3%; 97,5% öryggisbil: -7.2% til 3,6%). Hjá sjúklingum með HCV RNA < 6 milljón a.e./ml við grunnviðmið reyndist SVR vera 97% (119/123) eftir 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri og 96% (126/131) eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri.

Tafla 11: Bakslagstíðni eftir einkennum við grunnviðmið í ION-3 rannsókninni, þýði með veirufræðilegan meðferðarbrest*

	LDV/SOF 8 vikur (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 210)	LDV/SOF 12 vikur (n = 211)
Kyn			
Karlkyn	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Kvenkyn	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28 arfgerð			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Annað en CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
HCV RNA við grunnviðmið[a]			
HCV RNA < 6 milljón a.e./ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milljón a.e./ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Sjúklingar sem komu ekki í eftirfylgni eða drógu samþykki til baka eru ekki hafðir með.
a HCV RNA gildi voru metin með Roche TaqMan prófi. HCV RNA gildi sjúklings geta verið mismunandi frá einni skoðun til annarrar.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og eru með eða án skorpulifrar – ION-1 (rannsókn 0102) – arfgerð 1

ION-1 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem verið var að meta 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með eða án ríbavírins hjá 865 sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með CHC af arfgerð 1, þar með talið þeim sem eru með skorpulifur (slembiraðað 1:1:1:1). Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar og HCV arfgerð (1a samanborið við 1b).

Tafla 12: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-1 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 217)	ALLS (n = 865)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Karlkyn	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 217)	ALLS (n = 865)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Hvítir	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Arfgerð 1a[a]	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC arfgerð	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
Metavir skor mælt með FibroTest prófi[b]					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Ekki hægt að túlka	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Tveir sjúklingar í LDV/SOF 12 vikna meðferðararminum, einn sjúklingur í LDV/SOF+RBV 12 vikna meðferðararminum, tveir sjúklingar í LDV/SOF 24 vikna meðferðararminum og tveir sjúklingar í LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðararminum voru ekki með staðfesta undirgerð af arfgerð 1.

b Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki, voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 13: Svörunartíðni í ION-1 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Árangur sjúklinga án SVR				
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	0/213[a]	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Bakslag[b]	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Annað[c]	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
SVR tíðni hjá völdum undirhópum				
Arfgerð				
Arfgerð 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Arfgerð 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
Skorpulifur[d]				
Nei	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Já	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Einn sjúklingur var útilokaður frá LDV/SOF 12 vikna meðferðararminum og einn sjúklingur var útilokaður frá LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðararminum þar sem báðir sjúklingarnir voru sýktir af CHC af arfgerð 4.

b Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

d Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

Fullorðnir sem hafa þegar fengið meðferð og eru með eða án skorpulifrar – ION-2 (rannsókn 0109) – arfgerð 1

ION-2 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með eða án ríbavírins (slembiraðað 1:1:1:1) hjá HCV sýktum sjúklingum af arfgerð 1, með eða án skorpulifrar, sem fengu meðferðarbrest með fyrri meðferðaráætlun með interferóni, þar með talið meðferðaráætlunum með HCV próteasahemli. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar, eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b) og svörun við fyrri HCV meðferð (bakslag/gegnumbrot samanborið við skort á svörun).

Tafla 14: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-2 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 111)	ALLS (n = 440)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Karlkyn	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Hvítir	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Arfgerð 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Fyrri HCV meðferð					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207)[a]
HCV próteasahemill + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231)[a]
IL28CC arfgerð	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
Metavir skor mælt með FibroTest prófi[b]					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Ekki hægt að túlka	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a Einn sjúklingur í LDV/SOF 24 vikna meðferðararminum og einn sjúklingur í LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðararminum höfðu áður orðið fyrir meðferðarbresti í meðferðaráætlun með ópegýleruðu interferóni.

b Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki, voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 15: Svörunartíðni í ION-2 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Árangur sjúklinga án SVR				
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Bakslag[a]	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Annað[b]	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
SVR tíðni hjá völdum undirhópum				
Arfgerð				
Arfgerð 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Arfgerð 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
Skorpulifur				
Nei	95% (83/87)	100% (88/88)[c]	99% (85/86)[c]	99% (88/89)
Já[d]	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Fyrri HCV meðferð				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV próteasahemill + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

c Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

d Metavir skor = 4 eða Ishak skor ≥ 5 samkvæmt lifrarsýni, eða FibroTest skor sem nemur > 0,75 og (APRI) > 2.

Tafla 16 sýnir bakslagstíðni 12 vikna meðferðaráætlana (með eða án ríbavírins) fyrir valda undirhópa (sjá einnig kafla hér á undan, „Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnviðmið á meðferðarárangur“). Hjá sjúklingum án skorpulifrar kom bakslag aðeins fram ef um var að ræða NS5A RAV við grunnviðmið og meðan á meðferð stóð með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins. Hjá sjúklingum með skorpulifur kom bakslag fram með báðum meðferðaráætlunum og burtséð frá því hvort um var að ræða NS5A RAV við grunnviðmið eða ekki.

Tafla 16: Bakslagstíðni fyrir valda undirhópa í rannsókn ION-2

	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 111)**	**LDV/SOF 24 vikur (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 111)**
Fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun við lok meðferðar	108	111	109	110
Skorpulifur				
Nei	5% (4/86)[a]	0% (0/88)[b]	0% (0/86)[b]	0% (0/88)
Já	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
Skiptihvarf í NS5A við grunnviðmið í tengslum við ónæmi[c]				
Nei	3% (3/91)[d]	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95)[f]
Já	24% (4/17)[e]	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Þessir 4 einstaklingar sem fengu bakslag en voru ekki með skorpulifur sýndu allir fjölbrigðni við grunnviðmið í tengslum við NS5A ónæmi.
b Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.
c Í greiningunni (með djúpri raðgreiningu) kom fram fjölbrigðni í NS5A í tengslum við ónæmi sem olli > 2,5-faldri breytingu á EC_{50} (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S fyrir arfgerð 1a og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S fyrir arfgerð 1b HCV sýkingar).
d 3/3 af þessum sjúklingum voru með skorpulifur.
e 0/4 af þessum sjúklingum voru með skorpulifur.
f Fyrir einn sjúkling sem náði veiruálagi < LLOQ í lok meðferðar skorti NS5A upplýsingar við grunnviðmið og var hann útilokaður frá greiningunni.

Fullorðnir með skorpulifur sem hafa þegar fengið meðferð – SIRIUS – arfgerð 1
Í SIRIUS tóku þátt sjúklingar með tempraða skorpulifur sem fyrst höfðu fengið meðferðarbrest með pegýleruðu interferóni (PEG-IFN) + ríbavírini og síðan fengið meðferðarbrest með pegýleruðu interferóni + ríbavírini + NS3/4A próteasahemli. Skorpulifur var skilgreind samkvæmt sýni, Fibroscan (> 12,5 kPa) eða FibroTest > 0,75 og AST:hlutfallsstuðli blóðflagna (APRI) sem nam > 2.

Í rannsókninni (tvíblindri og með samanburði við lyfleysu) var lagt mat á 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (með lyfleysu í stað ríbavírins) samanborið við 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini. Sjúklingar í seinni meðferðararminum fengu lyfleysu (í stað ledípasvírs/sófosbúvírs og ríbavírins) fyrstu 12 vikurnar og síðan virka blindaða meðferð næstu 12 vikurnar. Sjúklingum var lagskipt eftir HCV arfgerð (1a *samanborið við* 1b) og fyrri meðferðarsvörun (hvort HCV RNA < LLOQ var náð).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið voru svipuð í meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs var 56 ár (á bilinu: 23 til 77); 74% sjúklinga voru karlkyns; 97% voru hvítir; 63% voru með sýkingu af arfgerð 1a HCV og 94% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT).

Af þeim 155 sjúklingum sem voru skráðir hætti 1 sjúklingur meðferð meðan hann fékk lyfleysu. Af þeim 154 sem eftir voru náðu alls 149 sjúklingar SVR12 í báðum meðferðarhópum; 96% (74/77) sjúklinga í hópnum sem fékk ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini í 12 vikur og 97% (75/77) sjúklinga í hópnum sem fékk ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur. Allir sjúklingarnir 5 sem ekki náðu SVR12 fengu bakslag eftir að hafa sýnt svörun í lok meðferðar (sjá kaflann „Ónæmi“ – „Í klínískum rannsóknum“ hér að ofan).

Fullorðnir sem hafa þegar fengið meðferð en fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN
Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN er staðfest af tveimur klínískum rannsóknum. Í rannsókn 1118 voru 44 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1, þ.m.t. 12 sjúklingar með skorpulifur, sem áður höfðu fengið

meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini + PEG-IFN eða með sófosbúvíri + ríbavírini meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur; SVR var 100% (44/44). Í rannsókn ION-4 tóku þátt 13 sjúklingar sem voru samhliða sýktir af HCV/HIV-1 af arfgerð 1, þ.m.t. 1 sjúklingur með skorpulifur, og fengu meðferðarbrest með meðferðaráætlun með sófosbúvíri + ríbavírini; SVR var 100% (13/13) eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri.

Fullorðnir sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV– ION-4
ION-4 var opin klínísk rannsókn til þess að meta öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins hjá sjúklingum með HCV sem höfðu ekki fengið meðferð og sem höfðu fengið meðferð. Sjúklingarnir voru með CHC af arfgerð 1 eða 4 og voru einnig sýktir af HIV-1. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð höfðu fengið meðferðarbrest með PEG-IFN + ríbavírini ± HCV próteasahemli eða sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN. Sjúklingarnir voru í stöðugri HIV-1 andretróveirumeðferð sem fól í sér emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat gefið ásamt efavírenz, rilpiviríni eða raltegravíri.

Miðgildi aldurs var 52 ár (á bilinu: 26 til 72); 82% sjúklinganna voru karlkyns; 61% voru hvítir; 34% voru svartir; 75% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 2% voru með sýkingu af arfgerð 4; 76% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); og 20% voru með tempraða skorpulifur. Fimmtíu og fimm prósent (55%) sjúklinganna höfðu fengið meðferð.

Tafla 17: Svörunartíðni í ION-4 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 335)
SVR	96% (321/335)[a]
Árangur sjúklinga án SVR	
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	< 1% (2/335)
Bakslag[b]	3% (10/333)
Annað[c]	< 1% (2/335)
SVR tíðni hjá völdum undirhópum	
Sjúklingar með skorpulifur	94% (63/67)
Sjúklingar sem hafa fengið meðferð og eru með skorpulifur	98% (46/47)

a 8 sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 4 voru skráðir í rannsóknina þar sem 8/8 náðu SVR12.
b Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.
c Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Fullorðnir sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV – ERADICATE
ERADICATE var opin rannsókn til þess að meta 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá 50 sjúklingum með CHC af arfgerð 1 sem voru samhliða sýktir af HIV. Enginn sjúklingur hafði fengið HCV meðferð og enginn var með skorpulifur, 26% (13/50) sjúklingar höfðu ekki fengið retróveirulyf gegn HIV og 74% (37/50) sjúklinga fengu samhliða retróveirulyf gegn HIV. Þegar bráðabrigðagreiningin fór fram höfðu 40 sjúklingar náð 12 vikum eftir meðferð og SVR12 var 98% (39/40).

Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu og hafa gengist undir lifrarígræðslu – SOLAR-1 og SOLAR-2
SOLAR-1 og SOLAR-2 voru tvær opnar klínískar rannsóknir þar sem lagt var mat á 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri samhliða ríbaviríni hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 og 4 sem hafa gengist undir lifrarígræðslu og/eða eru með vantempraðan lifrarsjúkdóm. Báðar rannsóknir voru með sama rannsóknarsniði. Sjúklingar voru valdir í einn af sjö hópum byggt á stöðu lifrarígræðslu og alvarleika skerðingar lifrarstarfseminnar (sjá töflu 18). Sjúklingar með CPT skor > 12 voru ekki hafðir með. Innan hvers hóps var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá ledípasvír/sófosbúvír + ríbavirín í 12 eða 24 vikur.

Lýðfræðilegar upplýsingar og eiginleikar við grunnviðmið voru svipuð í meðferðarhópunum. Hjá þeim 670 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu: 21 til 81 árs); 77%

sjúklinga voru karlar; 91% voru hvítir; meðaltal líkamsþyngdarstuðuls var 28 kg/m^2 (á bilinu: 18 til 49 kg/m^2); 94% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1 og 6% af arfgerð 4; 78% sjúklinga fengu meðferðarbrest með fyrri HCV meðferð. Hjá sjúklingum með vantemprаða skorpulifur (fyrir eða eftir ígræðslu), voru 64% með CPT flokk B og 36% með CPT flokk C við skimun, 24% voru með MELD skor (Model for End Stage Liver Disease) grunngildi hærri en 15.

Tafla 18: Samsett svörunartíðni (SVR12) í SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknunum

	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 307)[a b]	**LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 307)[a b]**
	SVR	**SVR**
Fyrir ígræðslu		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Eftir ígræðslu		
Metavir skor F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A[c]	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B[c]	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C[c]	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

a Tólf sjúklingar sem fengu ígræðslu fyrir viku 12 eftir meðferð sem höfðu HCV RNA<LLOQ við síðustu mælingu fyrir ígræðslu voru ekki hafðir með.
b Tveir sjúklingar sem ekki voru með vantemprаða skorpulifur og höfðu heldur ekki fengið lifrarígræðslu voru ekki hafðir með vegna þess að þeir uppfylltu ekki þátttökuskilyrði í neinum af meðferðarhópunum.
c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = gallteppulifrarbólga ásamt bandvefsmyndun. CPT A = CPT skor 5-6 (temprað), CPT B = CPT skor 7-9 (vantemprað), CPT C = CPT skor 10-12 (vantemprað).

Fjörtíu sjúklingar með CHC sýkingu af arfgerð 4 voru skráðir í SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknirnar, af þeim sjúklingum eftir ígræðslu sem ekki voru með vantemprаða skorpulifur voru 92% (11/12) sem fengu meðferð í 12 vikur sem náðu SVR12 og 100% (10/10) þeirra sem fengu meðferð í 24 vikur. Af sjúklingum með vantemprаða skorpulifur (fyrir og eftir lifrarígræðslu) voru 60% (6/10) sem fengu meðferð í 12 vikur sem náðu SVR12 og 75% (6/8) þeirra sem fengu meðferð í 24 vikur. Af þeim 7 sjúklingum sem ekki náðu SVR12, fengu 3 bakslag, allir voru með vantemprаða skorpulifur og höfðu fengið meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni í 12 vikur.

Breytingar á MELD og CPT skori frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð voru rannsakaðar hjá öllum sjúklingum með vantemprаða skorpulifur (fyrir eða eftir ígræðslu) sem náðu SVR12 og sem upplýsingar voru til um (n = 123) til að meta áhrif SVR12 á lifrarstarfsemi.

Breyting á MELD skori: Meðal þeirra sem náðu SVR12 með 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni, sýndu 57% (70/123) fram á framför og 19% (23/123) sýndu enga breytingu á MELD skori frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð. Af þeim 32 sjúklingum sem höfðu MELD skor ≥ 15 við grunnviðmið voru 59% (19/32) með MELD skor < 15 í viku 12 eftir meðferð. Framför MELD skora var að miklu leyti vegna framfarar hvað varðar heildarbílirúbíngildi.

Breyting á CPT skori og flokki: Meðal þeirra sem náðu SVR12 með 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbaviríni, sýndu 60% (74/123) fram á framför og 34% (42/123) sýndu enga breytingu á CPT skorum frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð. Af þeim 32 sjúklingum sem voru með CPT C skorpulifur við grunnviðmið voru 53% (17/32) með CPT B skorpulifur í viku 12 eftir meðferð; af þeim 88 sjúklingum sem voru með CPT B skorpulifur við grunngildi voru 25% (22/88) með CPT A skorpulifur í viku 12 eftir meðferð. Framför CPT skora var að miklu leyti vegna framfarar hvað varðar heildarbílirúbíngildi og albúmín.

Verkun og öryggi – hvað varðar arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6 (sjá einnig kafla 4.4)
Ledípasvír/sófosbúvír hefur verið metið m.t.t. meðferðar við sýkingum sem ekki eru af arfgerð 1 í litlum 2. stigs rannsóknum, eins og tekið er saman hér á eftir.

Sjúklingar með eða án skorpulifrar, sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða sem höfðu áður fengið meðferðarbrest eftir meðferð með PEG-IFN + ríbavírini +/- HCV próteasahemlum, voru skráðir í klínísku rannsóknirnar.

Meðferð við sýkingu af arfgerðum 2, 4, 5 og 6 samanstóð af ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins, gefnu í 12 vikur (tafla 19) Við sýkingu af arfgerð 3 var ledípasvír/sófosbúvír gefið með eða án ríbavírins, einnig í 12 vikur (tafla 20).

Tafla 19: Svörunartíðni (SVR12) með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerðum 2, 4, 5 og 6

Rannsókn	GT	n	TE[a]	SVR12		Bakslag[b]
				Heildar	Skorpulifur	
Rannsókn 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Rannsókn 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Rannsókn 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Rannsókn 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið meðferð.
b Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

Tafla 20: Svörunartíðni (SVR12) hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 vikur		LDV/SOF 12 vikur	
	SVR	Bakslag[a]	SVR	Bakslag[a]
Hafa ekki fengið meðferð	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Sjúklingar án skorpulifrar	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Sjúklingar með skorpulifur	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Hafa fengið meðferð	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Sjúklingar án skorpulifrar	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Sjúklingar með skorpulifur	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: Ekki rannsakað *(Not studied)*.
a Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Rannsókn 0154 var opin klínísk rannsókn til þess að meta öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá 18 sjúklingum sem voru sýktir af HCV af arfgerð 1 og með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem krefst ekki skilunar. Við grunnviðmið voru tveir sjúklingar með skorpulifur og var meðaltal áætlaðs gaukulsíunarhraða (eGFR) 24,9 ml/mín. (bil: 9,0-39,6). SVR12 náðist hjá 18/18 sjúklingum.

Rannsókn 4063 var opin þriggja arma klínísk rannsókn þar sem 8, 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri var metin hjá alls 95 sjúklingum með arfgerð 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) eða 6 (2%) CHC og lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar: 45 sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 1 án skorpulifrar fengu ledípasvír/sófosbúvír í 8 vikur; 31 sjúklingur með HCV-sýkingu af arfgerð 1 sem hafði áður fengið meðferð og sjúklingar með sýkingu af arfgerð 2, 5 og 6 án skorpulifrar sem höfðu ekki áður fengið meðferð eða höfðu áður fengið meðferð fengu ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur; og 19 sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 2 og 4 með vantemprða skorpulifur fengu ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur. Af sjúklingunum 95 höfðu 20% sjúklinga skorpulifur í upphafi, 22% höfðu áður fengið meðferð, 21% höfðu fengið nýrnaígræðslu, 92% voru í blóðskilun og 8% voru í kviðskilun; meðaltalstími í skilun var 11,5 ár (á bilinu: 0,2 til 43,0 ár). Hlutfall SVR fyrir 8, 12 og 24 vikna meðferðarhópana sem fengu ledípasvír/sófosbúvír var 93% (42/45), 100% (31/31) og 79% (15/19), í sömu röð. Af þeim sjö sjúklingum sem náðu ekki SVR12 fékk enginn veirufræðilegan meðferðarbrest eða bakslag.

Börn
Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá HCV smituðum sjúklingum 3 ára og eldri var metin í 2. stigs opinni klínískri rannsókn sem náði til 226 sjúklinga: 221 sjúklingur með arfgerð 1, 2 sjúklingar með arfgerð 3, og 3 sjúklingar með arfgerð 4 CHC (rannsókn 1116) (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun fyrir börn).

Sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára:
Ledípasvír/sófosbúvír var metið hjá 100 sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára með arfgerð 1 HCV smit. Í heildina höfðu 80 sjúklingar (n = 80) ekki fengið meðferð áður, meðan 20 sjúklingar (n = 20) höfðu fengið meðferð áður. Allir sjúklingarnir fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og aðrir eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður. Aldursmiðgildið var 15 ár (á bilinu: 12 til 17); 63% sjúklinganna voru kvenkyns; 91% voru hvítir, 7% voru svartir og 2% voru af asískum uppruna; 13% voru af rómönskum ættum; meðal líkamsþyngdin var 61,3 kg (á bilinu: 33,0 til 126,0 kg); 55% höfðu grunngildis HCV RNA stig hærri en eða jöfn 800.000 a.e./ml; 81% höfðu arfgerðar 1a HCV smit; og einn sjúklingur sem hafði ekki fengið meðferð áður var með staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (84%) hafði sýkst með lóðréttri smitun.

SVR12 hlutfallið var í heildina 98% (98% [78/80] hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 100% [20/20] hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður). Alls náðu 2 af 100 sjúklingum (2%) sem hvorugur hafði fengið meðferð áður, ekki SVR12 (vegna skorts á eftirfylgni). Enginn sjúklingur upplifði veirubrest.

Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára:
Ledípasvír/sófosbúvír var metið hjá 92 sjúklingum á aldrinum 6 til < 12 ára með arfgerð 1, 3, eða 4 HCV smit. Í heildina höfðu 72 sjúklingar (78%) ekki fengið meðferð áður, meðan 20 sjúklingar (22%) höfðu fengið meðferð áður. Áttatíu og níu sjúklinganna (87 með arfgerðar 1 HCV smit og 2 sjúklingar með arfgerðar 4 HCV smit) fengu meðferð með ledípasvír/sófosbuvír í 12 vikur, 1 sjúklingur sem áður hafði farið í meðferð með arfgerðar 1 HCV smit og lifrarbólgu fékk meðferð með ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur, og 2 sjúklingar sem höfðu farið í meðferð áður með arfgerðar 3 HCV smit fengu meðferð með ledípasvír/sófosbúvír ásamt ríbavírini í 24 vikur.

Aldursmiðgildið var 9 ár (á bilinu: 6 til 11); 59% sjúklinganna voru karlkyns; 79% voru hvítir, 8% voru svartir og 5% voru af asískum uppruna; 10% voru af rómönskum ættum; meðal líkamsþyngdin var 32,8 kg (á bilinu: 17,5 til 76,4 kg); 59% höfðu grunngildis HCV RNA stig hærri en eða jöfn 800.000 a.e./ml; 84% höfðu arfgerðar 1a HCV smit; 2 sjúklingar (1 hafði ekki áður fengið meðferð, 1 hafði áður fengið meðferð) höfðu staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (97%) hafði sýkst með lóðréttri smitun.

SVR hlutfallið var 99% í heildina (99% [88/89], 100% [1/1], og 100% [2/2] hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur, ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur, og ledípasvír/sófosbúvír ásamt ríbavírini í 24 vikur í sömu röð). Eini sjúklingurinn sem ekki hafði fengið meðferð áður með arfgerðar 1 HCV smit og lifrarbólgu fékk meðferð með Harvoni í 12 vikur, náði ekki SVR12 og fékk bakslag.

Sjúklingar á aldrinum 3 til < 6 ára:
Ledípasvír/sófosbúvír var metið hjá 34 sjúklingum á aldrinum 3 til < 6 ára með arfgerðar 1, (n = 33), eða arfgerðar 4 (n = 1) HCV smit. Allir sjúklingarnir höfðu ekki fengið meðferð áður og fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur. Aldursmiðgildið var 5 ár (á bilinu: 3 til 5); 71% sjúklinganna voru kvenkyns; 79% voru hvítir, 3% voru svartir og 6% voru af asískum uppruna; 18% voru af rómönskum ættum; meðal líkamsþyngdin var 19,2 kg (á bilinu: 10,7 til 33,6 kg); 56% höfðu grunngildis HCV RNA stig hærri en eða jöfn 800.000 a.e./ml; 82% höfðu arfgerðar 1a HCV smit; enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Allir sjúklingarnir (100%) höfðu sýkst með lóðréttri smitun.

SVR hlutfallið var í heildina 97% (97% [32/33] hjá sjúklingum með arfgerðar 1 HCV smit og 100% [1/1] hjá sjúklingum með arfgerðar 4 HCV smit). Einn sjúklingur sem hætti í tilraunameðferðinni eftir fimm daga vegna óvenjulegs bragðs af lyfinu, náði ekki SVR.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Í kjölfar inntöku ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með HCV sýkingu kom miðgildi hámarksstyrks ledípasvírs í blóðvökva fram 4,0 klst. eftir skömmtun. Sófosbúvír frásogaðist hratt og miðgildi hámarksstyrks í blóðvökva kom fram ~ 1 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksstyrks GS-331007 í blóðvökva kom fram 4 klst. eftir skömmtun.

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með HCV sýkingu var faldmeðaltal AUC_{0-24} við stöðugt ástand fyrir ledípasvír (n = 2.113), sófosbúvír (n = 1.542) og GS-331007 (n = 2.113) 7.290, 1.320 og 12.000 ng•klst./ml, í þessari röð. C_{max} við stöðugt ástand fyrir ledípasvír, sófosbúvír og GS-331007 var 323, 618 og 707 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvír og GS-331007 sýndu svipað AUC_{0-24} og C_{max} hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með HCV sýkingu. Í samanburði við heilbrigða einstaklinga (n = 191) sýndi ledípasvír AUC_{0-24} og C_{max} sem voru 24% og 32% lægri, í þessari röð, hjá HCV sýktum sjúklingum. AUC gildi ledípasvírs er í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 3 til 100 mg. AUC gildi sófosbúvírs og GS-331007 eru nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 400 mg.

Áhrif matar
Samanborið við töku á fastandi maga jók lyfjagjöf staks skammts af ledípasvíri/sófosbúvíri með miðlungs fituríkri eða fituríkri máltíð AUC_{0-inf} gildi sófosbúvírs u.þ.b. 2-falt, en hafði ekki mikil áhrif á C_{max} gildi sófosbúvírs. Útsetning fyrir GS-331007 og ledípasvíri varð ekki fyrir breytingum við þessar gerðir máltíða. Harvoni má gefa án hliðsjónar af mat.

Dreifing

Ledípasvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur > 99,8%. Í kjölfar staks 90 mg skammts af [^{14}C]-ledípasvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva á bilinu 0,51 til 0,66.

Sófosbúvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 61-65% og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er yfir bilinu 1 µg/ml til 20 µg/ml. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Umbrot

In vitro varð ekki vart við nein greinanleg umbrot ledípasvírs í CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 hjá mönnum. Komið hefur í ljós að það verður fyrir hægu oxandi umbroti fyrir tilstilli óþekkts verkunarmáta. Í kjölfar staks 90 mg skammts af [^{14}C]-ledípasvíri var almenn útsetning fyrir ledípasvíri nánast eingöngu af völdum móðurlyfsins (> 98%). Óbreytt ledípasvír er einnig megin efnið sem kemur fram í hægðum.

Sófosbúvír umbrotnar verulega í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt núkleósíðahliðstæðuþrífosfat GS-461203. Virka umbrotsefnið kemur ekki fram. Virkjunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli katepsíns A úr mönnum eða karboxýlesterasa 1 og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidíntríad núkleótíðbindiprótíns 1 og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pýrimídín núkleótíða. Affosfórun veldur myndun núkleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórast á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Hvað varðar ledípasvír/sófosbúvír er GS-331007 u.þ.b. 85% heildarútsetningar.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 90 mg til inntöku af [^{14}C]-ledípasvíri, endurheimtist að meðaltali 87% af [^{14}C]-geislavirkni í hægðum og þvagi, en mestur hluti geislavirks skammts endurheimtist í hægðum (86%). Óbreytt ledípasvír sem skildist út með hægðum var að meðaltali 70% af gefnum skammti og oxandi umbrotsefnið M19 var 2,2% af skammtinum. Þessar upplýsingar gefa til kynna að útskilnaður óbreytts ledípasvírs með galli sé megin brotthvarfsleið en að útskilnaður um nýru sé minniháttar leið (u.þ.b. 1%). Meðal helmingunartími ledípasvírs hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum í kjölfar lyfjagjafar með ledípasvíri/sófosbúvíri á fastandi maga var 47 klst.

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [^{14}C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af skammtinum í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, hægðum og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007 þar sem stór hluti verður fyrir virkri seytingu. Meðal helmingunartími sófosbúvírs og GS-331007 í kjölfar lyfjagjafar með ledípasvíri/sófosbúvíri var 0,5 og 27 klst., í þessari röð.

Hvorki ledípasvír né sófosbúvír eru hvarfefni fyrir flutningsefni upptöku í lifur, lífrænna katjóna (OCT) 1, fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP) 1B1 eða OATP1B3. GS-331007 er ekki hvarfefni fyrir flutningsefni í nýrum, þ.m.t. flutningsefni fyrir lífrænar anjónir (OAT)1, OAT3 eða OCT2.

Möguleikar á því að ledípasvír/sófosbúvír hafi áhrif á önnur lyf *in vitro*

Við styrk sem kemur fram í klíníska fasanum er ledípasvír ekki hemill á flutningsefni lifrar, þ.m.t. OATP 1B1 eða 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 flutningsefni *(multidrug and toxic compound extrusion transporter)*, MRP-prótín 2 *(multidrug resistance protein)* eða MRP4. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsefnanna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og GS-331007 er ekki hemill OAT1, OCT2 og MATE1.

Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar eða virkjar CYP eða úridín tvífosfat glúkúronósýltransferasa (UGT) 1A1 ensíma.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn
Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kynþáttar hvað varðar ledípasvír, sófosbúvír eða GS-331007. Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kyns hvað varðar sófosbúvír eða GS-331007. AUC og C_{max} gildi ledípasvírs voru 77% og 58% hærri, í þessari röð, hjá konum en körlum; hins vegar var samhengið milli kyns og ledípasvírs ekki talið klínískt marktækt.

Aldraðir
Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndi að á aldursbilinu (18 til 80 ára) sem skoðað var hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ledípasvíri, sófosbúvíri eða GS-331007. Klínískar rannsóknir á ledípasvíri/sófosbúvíri fóru fram á 235 sjúklingum (8,6% af heildarfjölda sjúklinga) sem voru 65 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi
Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efnisþáttum Harvoni samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 21.

Tafla 21: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri, GS-331007 og ledípasvíri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

	HCV-neikvæðir einstaklingar					HCV-sýktir einstaklingar	
	Vægt skert nýrna-starfsemi (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73 m²)	Í meðallagi alvarlega skert nýrna-starfsemi (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²)	Alvarlega skert nýrna-starfsemi (eGFR< 30 ml /mín./1,73 m²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar		Alvarlega skert nýrna-starfsemi (eGFR < 30 ml/mín/1,73 m²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar
				Skömmtun 1 klst. fyrir blóðskilun	Skömmtun 1 klst. eftir blóðskilun		
Sófosbúvír	1,6-föld ↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,9-föld ↑
GS-331007	1,6-föld ↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	≥ 10-föld ↑	≥ 20-föld ↑	~6-föld ↑	23-föld ↑
Ledípasvír	-	-	↔	-	-	-	1,6-föld ↑

↔ gefur ekki til kynna klínískt marktækar breytingar á útsetningu ledípasvírs.

Lyfjahvörf ledípasvírs voru rannsökuð með stökum 90 mg skammti af ledípasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault, miðgildi [á bilinu] CrCl 22 [17-29] ml/mín.).

Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73m²), í meðallagi alvarlega (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með lokastigsnýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m²). GS-331007 er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdráttarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. u.þ.b. 18% af gefnum skammti.

Hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur (n=18) voru lyfjahvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 voru rannsökuð hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar sem fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (n=94) í 8, 12 og 24 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á ledípasvíri/sófosbúvíri.

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf ledípasvírs voru rannsökuð með stökum 90 mg skammti af ledípasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur C). Útsetning ledípasvírs í blóðvökva (AUC_{inf}) var svipuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi í samanburðarhóp. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að skorpulifur (þar með talin vantempruð skorpulifur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ledípasvíri.

Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC_{0-24} gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærri við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC_{0-24} gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærri, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur (þar með talin vantempruð skorpulifur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

Líkamsþyngd
Líkamsþyngd hafði ekki veruleg áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Útsetning fyrir ledípasvíri minnkar eftir því sem líkamsþyngd eykst en þessi áhrif eru ekki talin klínískt marktæk.

Börn
Ledípasvír, sófosbúvír, og GS-331007 útsetningar hjá börnum 3 ára og eldri voru svipaðar og hjá þeim fullorðnu í 2/3 fasa rannsóknum, eftir meðferð með ledípasvír/sófosbúvír. 90% öryggismörk hlutfalla margfeldismeðaltala minnstu fervika (geometric least-squares mean ratios) fyrir allar lyfjahvarfabreytur sem skiptu máli voru innan fyrirfram skilgreindra marka fyrir hvað teldist svipað, þ.e. innan við tvöfaldur munur (50% til 200%), að undanskildu C_{tau} fyrir ledípasvír hjá börnum 12 ára og eldri, sem var 84% hærra (90% öryggismörk: 168% til 203%), en það var ekki talið skipta máli klínískt.

Lyfjahvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 hafa ekki verið staðfest hjá börnum < 3 ára (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ledípasvír

Ekki varð vart við eiturverkanir í neinu marklíffæri í rannsóknum með ledípasvíri hjá rottum og hundum við AUC útsetningu sem nam u.þ.b. 7 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Ledípasvír olli ekki eiturverkunum á erfðaefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitilfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum.

Ledípasvír olli ekki krabbameinsvaldandi áhrifum í 26 vikna rasH2 rannsókninni á genskeyttum músum við útsetningu sem var allt að 26-falt meiri en útsetning hjá mönnum eða í 2 ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum við útsetningu sem var allt að 8-falt meiri en útsetning hjá mönnum.

Ledípasvír hafði engar aukaverkanir á æxlun og frjósemi. Hjá kvenkyns rottum dró lítillega úr meðalfjölda gulbúa og hreiðrunarstöðum við útsetningu móður sem var 6-föld á við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Á því stigi þar sem ekki varð vart við nein áhrif nam AUC útsetning fyrir ledípasvíri u.þ.b. 7- og 3-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt, hjá karldýrum og kvendýrum, í þessari röð.

Ekki varð vart við nein fósturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturverkunum á þroska með ledípasvíri hjá rottum og kanínum.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu, við skammta sem ollu eiturverkunum á móður, varð vart við minni meðallíkamsþyngd og þyngdaraukningu hjá afkvæmum rotta ef um útsetningu var að ræða í legi (með skömmtun móður) og við mjólkurgjöf (með móðurmjólk) við útsetningu móður sem nam 4 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Engin áhrif komu fram á lifun, líkamlegan þroska og atferlisþroska og æxlunargetu hjá afkvæmum þegar móðir varð fyrir svipaðri útsetningu og útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Við lyfjagjöf hjá mjólkandi rottum greindist ledípasvír í blóðvökva rotta sem voru á spena, líklega vegna útskilnaðar ledípasvírs með mjólk.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir sem gerðar voru til að meta áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að ledípasvír getur verið mjög þrávirkt og safnast upp í lífríkinu í miklum mæli (sjá kafla 6.6).

Sófosbúvír

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, ollu stórir skammtar af 1:1 fjölhverfublöndu aukaverkunum á lifur (hundar) og hjarta (rottur) og aukaverkunum í þörmum (hundar). Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknum á nagdýrum, líklega vegna mikillar esteravirkni; hins vegar var útsetning fyrir megin umbrotsefninu GS-331007 við skammta sem valda aukaverkunum 16 sinnum (rottur) og 71 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum við útsetningu sem var 5 sinnum (rottur) og 16 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum við útsetningu sem var 17 sinnum (mýs) og 9 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning.

Sófosbúvír olli ekki eiturverkunum á erfðaefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitilfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr músum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum gáfu ekki til kynna nein krabbameinsvaldandi áhrif sófosbúvírs þegar það er gefið í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag hjá músum og 750 mg/kg/dag hjá rottum. Útsetning fyrir GS-331007 í þessum rannsóknum var allt að 17 sinnum (mýs) og 9 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Sófosbúvír hafði engin áhrif á lífvænleika fóstra eða fósturvísa eða á frjósemi hjá rottum og reyndist ekki hafa vanskapandi áhrif í rannsóknum á þroska hjá rottum og kanínum. Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska hjá afkvæmum rotta. Í rannsóknum á kanínum var útsetningin fyrir sófosbúvíri 6 sinnum sú útsetning sem búist var við. Í rannsóknum á rottum var ekki unnt að ákvarða útsetningu fyrir sófosbúvíri en útsetningarmörk byggð á megin umbrotsefni hjá mönnum voru u.þ.b. 5 sinnum meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Afleitt efni sófosbúvírs fluttist í gegnum legköku hjá þunguðum rottum og yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kópóvidon
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellúlósi
Króskarmellósanatríum
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínylalkóhól að hluta vatnsrofið
Títantvíoxíð
Makrógól
Talkúm
Appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110) (aðeins Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

6 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Harvoni töflur fást í (HDPE) glösum úr þéttu pólýetýleni með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur með þurrkefni úr kísilhlaupi og pólýester vafning.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:
- ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum
- og aðeins fyrir 90 mg/400 mg töflurnar; ytri öskjur með 84 (3 glös með 28) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið getur haft í för með sér áhættu fyrir lífríkið (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/001
EU/1/14/958/002
EU/1/14/958/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. nóvember 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. ágúst 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).

1. HEITI LYFS

Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapoka
Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 33,75 mg ledípasvír og 150 mg sófosbúvír.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 220 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 45 mg ledípasvír og 200 mg sófosbúvír.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 295 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðað kyrni í skammtapoka.

Appelsínugult húðað kyrni í skammtapoka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Harvoni er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrarbólgu C (CHC) hjá fullorðnum og börnum 3 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hvað varðar virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrarbólguveiru C (HCV), sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Harvoni skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrarbólgu C.

Skammtar
Ráðlagður skammtur af Harvoni fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd (eins og kemur fram í töflu 2) og má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Tafla 1: Ráðlögð meðferðarlengd fyrir Harvoni og ráðlögð notkun ríbavírins sem gefið er samhliða hjá völdum undirhópum

Þýði (meðal annars sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV)	**Meðferð og lengd**
Fullorðnir sjúklingar og börn 3 ára og eldri[a] með arfgerð 1, 4, 5 eða 6 CHC	
Sjúklingar án skorpulifrar	Harvoni í 12 vikur. - Íhuga má Harvoni í 8 vikur hjá sjúklingum sem eru sýktir af arfgerð 1 og hafa ekki fengið meðferð (sjá kafla 5.1, ION-3 rannsóknin).
Sjúklingar með temprаða skorpulifur	Harvoni + ríbavírin[b, c] í 12 vikur eða Harvoni (án ríbavírins) í 24 vikur. - Íhuga má Harvoni (án ríbavírins) í 12 vikur hjá sjúklingum sem taldir eru eiga litla hættu á klínískum framgangi sjúkdóms og sem hafa síðari möguleika á endurmeðferð (sjá kafla 4.4).
Sjúklingar sem hafa gengist undir lifrarígræðslu, sem eru ekki með skorpulifur eða eru með temprаða skorpulifur	Harvoni + ríbavírin[b, c] í 12 vikur (sjá kafla 5.1). - Íhuga má Harvoni (án ríbavírins) í 12 vikur (hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulifur) eða í 24 vikur (hjá sjúklingum með skorpulifur) hjá sjúklingum sem ekki mega fá eða eru með óþol fyrir ríbavírini.
Sjúklingar með vantemprаða skorpulifur burtséð frá stöðu ígræðslu	Harvoni + ríbavírin[d] í 12 vikur (sjá kafla 5.1) - Íhuga má Harvoni (án ríbavírins) í 24 vikur hjá sjúklingum sem ekki mega fá eða eru með óþol fyrir ríbavírini.
Fullorðnir sjúklingar og börn 3 ára og eldri[a] með arfgerð 3 CHC	
Sjúklingar með temprаða skorpulifur og/eða fyrri meðferðarbrest	Harvoni + ríbavírín[b] í 24 vikur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

a Sjá töflu 2 fyrir ráðlagða skömmtun Harvoni byggða á þyngd fyrir börn 3 ára og eldri.
b Fullorðnir: Ríbavírín skammtur byggður á þyngd (< 75 kg = 1.000 mg og ≥ 75 kg = 1.200 mg), gefinn til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat.
c Börn: sjá töflu 4 hér að neðan varðandi ráðlagða skammta af ríbavíríni.
d Ráðleggingar um skömmtun ríbavíríns hjá sjúklingum með vantemprаða skorpulifur koma fram í töflu 3 hér á eftir.

Tafla 2: Skömmtun fyrir börn 3 ára og eldri fyrir notkun Harvoni kyrnis til inntöku*

Líkamsþyngd (kg)	**Skammtar kyrnis í skammtapoka til inntöku**	**Ledípasvír/sófosbúvír daglegur skammtur**
≥ 35	tveir 45 mg/200 mg skammtapokar einu sinni á dag	90 mg/400 mg/dag
17 til < 35	einn 45 mg/200 mg skammtapoki einu sinni á dag	45 mg/200 mg/dag
< 17	einn 33,75 mg/150 mg skammtapoki einu sinni á dag	33,75 mg/150 mg/day

* Harvoni er einnig tiltækt sem 45 mg/200 mg og 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur (sjá kafla 5.1). Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin.

Tafla 3: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ríbavírins þegar það er gefið ásamt Harvoni fullorðnum sjúklingum með vantempraða skorpulifur

Sjúklingur	Ríbavírin skammtur*
Child-Pugh-Turcotte (CPT) flokkur B skorpulifur fyrir ígræðslu	1.000 mg á dag hjá sjúklingum < 75 kg og 1.200 mg fyrir þá sem vega ≥ 75 kg
CPT flokkur C skorpulifur fyrir ígræðslu CPT flokkur B eða C skorpulifur eftir ígræðslu	Upphafsskammtur sem nemur 600 mg, sem má stilla smám saman upp í að hámarki 1.000/1.200 mg (1.000 mg fyrir sjúklinga sem vega < 75 kg og 1.200 mg fyrir sjúklinga sem vega ≥ 75 kg) ef hann þolist vel. Ef upphafsskammturinn þolist ekki vel skal minnka skammtinn eftir því sem klínískt tilefni er til miðað við blóðrauðagildi

* Ef ekki er unnt að ná stöðluðum ríbavirín skömmtum (miðað við þyngd og nýrnastarfsemi) vegna þess hve það þolist illa skal íhuga 24 vikur með Harvoni + ríbaviríni til að lágmarka hættuna á bakslagi.

Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírín þegar ríbavíríni er bætt við Harvoni fyrir fullorðna.

Hjá börnum á aldrinum 3 ára og eldri er mælt með eftirfarandi skömmtum af ríbavíríni þar sem lyfinu er skipt í tvo skammta á dag og gefið með mat:

Tafla 4: Leiðbeiningar fyrir skömmtun ríbavírins þegar það er gefið ásamt Harvoni börnum 3 ára og eldri

Líkamsþyngd (kg)	Ríbavírin skammtur*
< 47	15 mg/kg/dag
47-49	600 mg/dag
50-65	800 mg/dag
66 - 74	1.000 mg/dag
> eða = 75	1.200 mg/dag

* Daglegur skammtur af ríbavírini er byggður á þyngd og gefinn til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum með mat.

Breytingar skammta af ríbavírini hjá fullorðnum sem taka 1.000-1.200 mg daglega
Ef Harvoni er notað ásamt ríbavírini og sjúklingur er með alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist ríbavírini skal breyta skammtinum af ríbavírini eða hætta tökunni, ef við á, þar til aukaverkunin gengur til baka eða verður vægari. Tafla 5 veitir leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og hvernig hætta skal töku á grundvelli blóðrauðastyrks og ástands hjarta sjúklings.

Tafla 5: Leiðbeiningar fyrir breytingar á skömmtum af ríbavírini við samhliða lyfjagjöf með Harvoni hjá fullorðnum

Rannsóknargildi	Minnkið skammt ríbavíríns í 600 mg/dag ef:	Hættið töku ríbavíríns ef:
Blóðrauði hjá sjúklingum sem ekki eru með hjartasjúkdóm	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Blóðrauði hjá sjúklingum með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl lækkun blóðrauða á 4 vikna meðferðartímabili	< 12 g/dl þrátt fyrir lægri skammt í 4 vikur

Þegar búið er að gera hlé á notkun ríbavíríns, ýmist vegna frávika á blóðgildum eða vegna klínískra einkenna, má reyna að hefja notkun ríbavíríns á ný með 600 mg á dag og auka svo skammtinn í 800 mg á dag. Þó er ekki mælt með að auka ríbavírín í upphaflegan ráðlagðan skammt (1.000 mg til 1.200 mg á dag).

Börn < 3 ára
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Harvoni hjá börnum < 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Gleymdur skammtur
Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að ef uppköst verða innan 5 tíma frá skömmtun skal taka annan skammt. Verði uppköst meira en 5 tímum eftir skömmtun þarf ekki að taka annan skammt (sjá kafla 5.1).

Ef skammtur gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir eðlilegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 18 klst. hafa liðið skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

Aldraðir
Ekki er ástæða til að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m^2) og lokastigsnýrnabilun (ESRD, *end stage renal disease)* sem krefst skilunar. Nota má Harvoni hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af Harvoni hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-Turcotte [CPT] flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2). Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með vantemprað skorpulifur (sjá kafla 5.1).

<u>Lyfjagjöf</u>

Til inntöku.

Hægt er að taka Harvoni bæði með mat og án.

Til að auðvelda kyngingu Harvoni kyrni til inntöku má nota mat eða vatn eins og lýst er hér að neðan. Einnig er hægt að kyngja Harvoni án matar eða vatns.

Að gefa Harvoni kyrni með mat til að auðvelda inntöku
Þegar kyrnið er tekið með mat til að auðvelda kyngingu, ætti að ráðleggja sjúklingum að dreifa kyrninu á eina skeiðarfylli eða fleiri af ósúrum mjúkum mat við eða undir herbergishita. Ráðleggja ætti sjúklingum að taka Harvoni kyrnið innan 30 mínútna frá því að kyrninu var blandað varlega við mat og að kyngja öllu innihaldinu án þess að tyggja til að forðast beiskt bragð. Dæmi um ósúran mat eru meðal annars súkkulaðisíróp, stappaðar kartöflur og ís.

Að taka Harvoni kyrni með vatni til að auðvelda inntöku
Þegar kyrnið er tekið með vatni, ætti að ráðleggja sjúklingum að hægt er að taka kyrnið beint um munninn og kyngja með vatni.

Að taka Harvoni kyrni án matar eða vatns
Þegar kyrnið er tekið án matar eða vatns, ætti að ráðleggja sjúklingum að hægt er taka kyrnið beint um munn og kyngja. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa allt innihaldið án þess að tyggja (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða lyfjagjöf með rósúvastatíni (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru öflugir P-glýkóprótein (P-gp) virkjar í þörmum (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt). Samhliða lyfjagjöf mun draga verulega úr plasmaþéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem getur leitt til minnkaðrar verkunar Harvoni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Harvoni skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda sófosbúvír.

Virkni gegn tilteknum arfgerðum

Varðandi ráðlagðar meðferðaráætlanir með mismunandi HCV arfgerðum, sjá kafla 4.2. Varðandi veirufræðilega og klíníska virkni gegn tilteknum arfgerðum, sjá kafla 5.1.

Klínskar upplýsingar til stuðnings notkunar Harvoni hjá fullorðnum sem sýktir eru af HCV af arfgerð 3 eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1). Hlutfallsleg verkun 12 vikna áætlunar sem felur í sér ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírin, samanborið við 24 vikna áætlun með sófosbúvíri + ríbavírini, hefur ekki verið rannsökuð. Mælt er með því að veita hefðbundna 24 vikna meðferð hjá öllum sjúklingum af arfgerð 3 sem hafa fengið meðferð og hjá þeim sjúklingum af arfgerð 3 sem hafa ekki fengið meðferð og eru með skorpulifur (sjá kafla 4.2). Við sýkingu af arfgerð 3 ætti eingöngu að íhuga notkun Harvoni (alltaf í samsetningu með ríbavírini) hjá sjúklingum sem taldir eru eiga mikla hættu á klínískum framgangi sjúkdóms og sem hafa ekki aðra meðferðarmöguleika.

Klínskar upplýsingar til stuðnings notkunar Harvoni hjá fullorðnum sem sýktir eru af HCV af arfgerðum 2 og 6 eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír-meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíódaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við lifrarbólgu er hafin.

Amíódarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Harvoni þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef notkun þeirra er frábending.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastarfsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Harvoni.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíódarón við einkennum hægtakts og gáttaslegalrofs og ráðleggja þeim að leita læknisaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrarbólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykursfalls með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við

sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækninn, sem hefur umsjón með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

Samhliða sýking HCV (lifrarbólguveira C)/HBV (lifrarbólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrarbólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Meðferð sjúklinga með fyrri útsetningu hvað varðar HCV beinvirk andveirulyf

Hjá sjúklingum sem verða fyrir meðferðarbresti með ledípasvíri/sófosbúvíri verður í flestum tilvikum vart við val stökkbreytinga hvað varðar ónæmi fyrir NS5A, sem dregur verulega úr næmi fyrir ledípasvíri (sjá kafla 5.1). Takmörkuð gögn gefa til kynna að slíkar NS5A stökkbreytingar gangi ekki til baka við langtíma eftirfylgni. Sem stendur liggja ekki fyrir neinar upplýsingar til stuðnings árangurs af endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti með ledípasvíri/sófosbúvíri með síðari áætlun sem fól í sér NS5A hemil. Á sama hátt liggja ekki fyrir neinar upplýsingar til stuðnings árangurs af NS3/4A próteasahemlum hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti við fyrri meðferð sem fól í sér NS3/4A próteasahemil. Slíkir sjúklingar geta því þurft á öðrum flokkum lyfja að halda til þess að losna við HCV sýkingu. Í kjölfarið skal íhuga lengri meðferð handa sjúklingum þar sem óvíst er um síðari möguleika á endurmeðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m^2) og lokastigsnýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar. Nota má Harvoni hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin þegar Harvoni er notað samhliða ríbavírini fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun (CrCl) < 50 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Fullorðnir sem eru með vantemprað skorpulifur og/eða bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu

Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá HCV sýktum sjúklingum af arfgerð 5 og arfgerð 6 með vantemprað skorpulifur og/eða sem bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu hefur ekki verið rannsökuð. Meðferð með Harvoni skal taka mið af mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Notkun ásamt miðlungi öflugum P-gp virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín) kunna að draga úr plasmaþéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Harvoni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt tilteknum meðferðaráætlunum gegn HIV retróveirum

Harvoni hefur reynst auka útsetningu fyrir tenófóvíri, einkum þegar það er notað ásamt HIV meðferðaráætlun sem felur í sér notkun á tenófóvír dísóproxíl fúmarati og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (ritonavír eða kóbísistat). Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hefur ekki verið staðfest. Meta þarf hugsanlega áhættu og ávinning í tengslum við samhliða lyfjagjöf Harvoni ásamt samsettri töflu með föstum skammti sem inniheldur elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati sem gefið er samhliða örvuðum HIV próteasahemli (t.d. atazanavíri eða darunavíri), einkum hjá sjúklingum sem eiga aukna hættu á vanstarfsemi nýrna. Fylgjast skal með

sjúklingum sem fá Harvoni samhliða elvitegravíri/ kóbísistati/ emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða tenófóvír dísóproxíl fúmarati og örvuðum HIV próteasahemli með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvíri. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tenófóvír dísóproxíl fúmarat, emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat eða elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi.

Notkun ásamt HMG-CoA redúktasahemlum

Samhliða lyfjagjöf Harvoni og HMG-CoA redúktasahemla (statína) getur aukið verulega styrk statínsins, sem eykur hættu á vöðvakvillum og rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).

Börn

Harvoni er ekki ráðlagt fyrir börn < 3 ára þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum hópi sjúklinga.

Hjálparefni

Harvoni inniheldur azólitarefnið (sunset yellow FCF) (E110), sem kann að valda ofnæmisviðbrögðum. Það inniheldur einnig laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Harvoni inniheldur ledípasvír og sófosbúvír kunna þær milliverkanir sem vart hefur orðið við í tengslum við þessi virku efni að koma fram með Harvoni.

Möguleikar á því að Harvoni hafi áhrif á önnur lyf

Ledípasvír er *in vitro* hemill lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP-prótínsins og kann að auka frásog hvarfefna þessara flutningsefna sem gefin eru samhliða í þörmum.

Möguleikar á því að önnur lyf hafi áhrif á Harvoni

Ledípasvír og sófosbúvír eru hvarfefni lyfjaflutningsefnisins P-gp og BCRP en það er GS-331007 ekki.

Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar (karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) kunna að draga verulega úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar verkunar ledípasvírs/sófosbúvírs og því er notkun þeirra með Harvoni frábending (sjá kafla 4.3). Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar í þörmum (t.d. oxkarbasepín) kunna að draga úr plasmaþéttni ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Harvoni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Samhliða lyfjagjöf Harvoni með lyfjum sem hamla P-gp og/eða BCRP kann að auka styrk ledípasvírs og sófosbúvírs í blóðvökva án þess að auka styrk GS-331007 í blóðvökva; gefa má því Harvoni samhliða P-gp og/eða BCRP hemlum. Ekki er búist við klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við ledípasvír/sófosbúvír af völdum CYP450 eða UGT1A1 ensíma.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náið eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Harvoni stendur.

Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun HCV veira.

Milliverkanir milli Harvoni og annarra lyfja

Tafla 6 veitir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldismeðaltals minnstu fervika [GLSM] voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin jafngildismörk). Þær lyfjamilliverkanir sem lýst er eru byggðar á rannsóknum sem voru annaðhvort gerðar með ledípasvíri/sófosbúvíri, eða ledípasvíri og sófosbúvíri sem stökum efnum, eða þær eru fyrirsjáanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram með ledípasvíri/sófosbúvíri. Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 6: Milliverkanir milli Harvoni og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum	**Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni**
LYF SEM DRAGA ÚR SÝRUMYNDUN		
		Leysni ledípasvírs minnkar eftir því sem pH gildi hækkar. Búist er við því að lyf sem hækka pH gildi í maga lækki styrk ledípasvírs.
Sýrubindandi lyf		
t.d. ál- eða magnesíumhýdroxíð; kalsíumkarbónat	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hækkun pH gildis í maga)	Mælt er með að gefa sýrubindandi lyf og Harvoni með 4 klst. millibili.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
H_2-viðtakablokkar		
Famótidín (40 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[c]/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[c, d] Famótidín skammtað samtímis Harvoni[d] Cimetidín[e] Nizatidín[e] Ranitidín[e]	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sófosbúvír ↑ C_{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Hækkun pH gildis í maga)	H_2-viðtakablokka má gefa samtímis eða á svipuðum tíma og Harvoni, í skammti sem ekki er stærri en sem nemur skömmtum sambærilegum við famótidín 40 mg tvisvar á dag.
Famótidín (40 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[c]/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[c, d] Famótidín skammtað 12 klst. fyrir Harvoni[d]	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Hækkun pH gildis í maga)	
Prótonpumpuhemlar		
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[c]/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[c] Ómeprazól skammtað samtímis Harvoni Lansóprazól[e] Rabeprazól[e] Pantóprazól[e] Esómeprazól[e]	Ledípasvír ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Hækkun pH gildis í maga)	Gefa má prótonpumpuhemla sem nemur skömmtum sambærilegum við ómeprazól 20 mg samtímis Harvoni. Ekki skal taka prótonpumpuhemla á undan Harvoni.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Amíódarón	Áhrif á styrk amíódaróns, sófosbúvírs og ledípasvírs ekki þekkt	Gjöf amíódaróns samhliða lyfjameðferð sem inniheldur sófosbúvír getur valdið alvarlegum hægslætti með einkennum. Notið aðeins ef enginn annar valkostur er fyrir hendi. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er notað samhliða Harvoni (sjá kafla 4.4 og 4.8).
Dígoxín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Dígoxín ↔ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hemlun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með dígoxíni kann að auka styrk dígoxíns. Sýna ber aðgát og mælt er með að hafa eftirlit með meðferðarstyrk dígoxíns við samhliða lyfjagjöf með Harvoni.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
SEGAVARNARLYF		
Dabigatran etexilat	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Dabigatran ↔ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Hemlun P-gp)	Mælt er með klínísku eftirliti, þar sem fylgst er með merkjum um blæðingu og blóðleysi, þegar dabigatran etexilat er gefið samhliða Harvoni. Blóðstorkupróf hjálpar til við að auðkenna sjúklinga með aukna hættu á blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir dabigatran.
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð.	Ráðlagt er að hafa náið eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Harvoni stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Fenóbarbítal Fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með fenóbarbítali og fenýtóíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Karbamasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír *Fram komið:* Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (n.a.) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (n.a.) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með karbamasepíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Oxkarbasepín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með oxkarbasepíni er talin draga úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs, sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM		
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur)[d]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* Rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Fram komið:* Ledípasvír ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með rifampicíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Rifampicín (600 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[d]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* Rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} *Fram komið:* Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Virkjun P-gp)	
Rifabútín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír *Fram komið:* Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (n.a.) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (n.a.) (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með rifabútíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rifapentíni er talin draga úr styrk ledípasvírs og sófosbúvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Mídazólam (2,5 mg stakur skammtur)/ ledípasvír (90 mg stakur skammtur) Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)	*Fram komið:* Mídazólam ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Hemlun CYP3A) Mídazólam ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Virkjun CYP3A) *Áætluð:* ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Ekki er þörf á að aðlaga skammta af Harvoni eða mídazólam.
HIV ANDVEIRULYF: BAKRITAHEMLAR		
Efavírenz/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Efavírenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabín ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenófóvír ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledípasvír ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða efavírenz/ emtricitabíns/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Emtricitabín/ rilpivirín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Emtricitabín ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirín ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenófóvír ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledípasvír ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða emtricitabíns/ rilpiviríns/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats er þörf.
Abakavír/ lamivúdín (600 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Abakavír ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivúdín ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledípasvír ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða abakavírs/ lamivúdíns er þörf.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
HIV ANDVEIRULYF: HIV PRÓTEASAHEMLAR		
Atazanavír örvað með ritonavíri (300 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d]	Atazanavír ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sófosbúvír ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða atazanavírs (örvað með ritonavíri) er þörf. Varðandi samsetninguna tenófóvír/emtricitabín + atazanavír/ritonavír, sjá upplýsingar hér á eftir.
Atazanavír örvað með ritonavíri (300 mg/ 100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d] Skammtað samtímis[f]	Atazanavír ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavír ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabín ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenófóvír ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sófosbúvír ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Þegar það var gefið með tenófóvír dísóproxíl fúmarati sem notað var samhliða atazanavíri/ritonavíri jók Harvoni styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4). Styrkur atazanavírs eykst einnig og hætta er á hækkun bílirúbíngilda/gulu. Sú hætta er jafnvel meiri ef ríbavírin er notað sem hluti af HCV meðferð.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[d]	Darunavír ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða darunavírs (örvað með ritonavíri) er þörf. Varðandi samsetninguna tenófóvír/emtricitabín + darunavír/ritonavír, sjá upplýsingar hér á eftir.
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)	Darunavír ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sófosbúvír ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavír örvað með ritonavíri (800 mg/ 100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c, d] Skammtað samtímis[f]	Darunavír ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavír ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabín ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenófóvír ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledípasvír ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Þegar það var gefið með darunavíri/ritonavíri sem notað var samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati jók Harvoni styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Lopinavír örvað með ritonavíri + emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Lopinavír ↑ Ritonavír ↔ Emtricitabín ↑ Tenófóvír ↑ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Þegar það er gefið með lopinavíri/ritonavíri sem notað var samhliða tenófóvír dísóproxíl fúmarati er búist við að Harvoni auki styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).
Tipranavír örvað með ritonavíri	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með tipranavíri (örvað með ritonavíri) er talin draga úr styrk ledípasvírs sem leiðir til minnkaðrar verkunar Harvoni. Ekki er mælt með slíkri samhliða lyfjagjöf.
HIV ANDVEIRULYF: INTEGRASAHEMLAR		
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[d]	Raltegravír ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledípasvír ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða raltegravírs er þörf.
Raltegravír (400 mg tvisvar á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[d]	Raltegravír ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sófosbúvír ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Elvitegravír/ kóbísistat/ emtricitabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg einu sinni á dag)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[c]/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[c]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Emtricitabín ↑ Tenófóvír *Fram komið:* Elvitegravír ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kóbísistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledípasvír ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sófosbúvír ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Þegar það er gefið með elvitegravíri/ kóbísistati/ emtricitabíni/ tenófóvír dísóproxíl fúmarati er búist við að Harvoni auki styrk tenófóvírs. Öryggi tenófóvír dísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Harvoni og lyfjum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf (t.d. ritonavíri eða kóbísistati) hefur ekki verið staðfest. Þessa samsetningu skal nota með varúð samhliða tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, ef aðrir valmöguleikar eru ekki fyrir hendi (sjá kafla 4.4).
Dolutegravír	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Dolutegravír ↔ Ledípasvír ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Ledípasvír ↓ Sófosbúvír ↔ GS-331007 (Virkjun P-gp)	Notkun Harvoni með jóhannesarjurt er frábending (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Rósúvastatín[g]	↑ Rósúvastatín (Hemlun lyfjaflutningsefnanna OATP og BCRP)	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rósúvastatíni kann að auka verulega styrk rósúvastatíns (margföld aukning AUC) sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum á borð við rákvöðvalýsu. Samhliða lyfjagjöf Harvoni með rósúvastatíni er frábending (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Pravastatín[g]	↑ Pravastatín	Samhliða lyfjagjöf Harvoni með pravastatíni kann að auka verulega styrk pravastatíns, sem tengist aukinni hættu á vöðvakvillum. Mælt er með klínísku og lífeðlisfræðilegu eftirliti hjá þessum sjúklingum og skammtaaðlögunar getur reynst þörf (sjá kafla 4.4).
Önnur statín	*Áætluð:* ↑ Statín	Ekki er hægt að útiloka milliverkanir með öðrum HMG-CoA redúktasahemlum. Þegar þeir eru gefnir samhliða Harvoni skal íhuga að minnka skammt statína og framkvæma skal vandlegt eftirlit með aukaverkunum af völdum statína (sjá kafla 4.4).
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadon	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Ledípasvír	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða metadons er þörf.
Metadon (Metadon viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg/daglega])/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[d]	R-metadon ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín[g]	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↑ Ledípasvír ↔ Cíklósporín	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða cíklósporíns er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náið eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun cíklósporíns.
Cíklósporín (600 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[h]	Cíklósporín ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sófosbúvír ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Áhrif á lyfjastyrk. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}[a,b]	Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Harvoni
Takrólímus	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Ledípasvír	Engrar skammtaaðlögunar Harvoni eða takrólímus er þörf við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náið eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun takrólímus.
Takrólímus (5 mg stakur skammtur)/ sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[h]	Takrólímus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sófosbúvír ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Norgestimat/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinýl estradíól 0,025 mg)/ ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)[d]	Nórelgestrómín ↔ C_{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinýl estradíól ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Engrar skammtaaðlögunar getnaðarvarnarlyfja til inntöku er þörf.
Norgestimat/ etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinýl estradíól 0,025 mg)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)[d]	Nórelgestrómín ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinýl estradíól ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

n.a. = á ekki við

a Meðalhlutfall (90% CI) lyfjahvarfa lyfja sem gefin eru samhliða öðru rannsóknarlyfinu eða báðum. Engin áhrif = 1,00.

b Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

c Gefið sem Harvoni.

d Mörk skorts á milliverkunum á lyfjahvörf 70-143%.

e Þetta eru lyf innan sama flokks þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.

f Aðskilin lyfjagjöf (með 12 klst. millibili) með atazanavíri/ritonavíri + emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati eða darunavíri/ritonavíri + emtricitabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati og Harvoni gaf svipaðar niðurstöður.

g Þessi rannsókn var framkvæmd með öðrum tveimur beinvirkum andveirulyfjum.

h Lífjafngildi/jafngildismörk 80-125%.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þegar Harvoni er notað ásamt ríbavírini þarf að gæta ýtrustu varúðar til þess að forðast þungun hjá kvenkyns sjúklingum og kvenkyns mökum karlkyns sjúklinga. Sýnt hefur verið fram á veruleg áhrif sem valda vansköpunum og/eða fósturdauða hjá öllum dýrategundum sem útsettar hafa verið fyrir ríbavírini. Konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að henni lýkur eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin. Frekari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ledípasvír, sófosbúvír eða Harvoni á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Engin veruleg áhrif á þroska fósturs hafa komið fram með ledípasvíri eða sófosbúvíri hjá rottum og kanínum. Þó hefur ekki tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu af ráðlögðum klínískum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Harvoni á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ledípasvír eða sófosbúvír og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að ledípasvír og umbrotsefni sófosbúvírs skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn sem eru á brjósti. Þess vegna ættu konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Harvoni.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn hvað varðar áhrif Harvoni á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa ledípasvírs eða sófosbúvírs á frjósemi.

Ef ríbavírin er gefið samhliða Harvoni gilda frábendingar varðandi notkun ríbavírins á meðgöngu og við brjóstagjöf (sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírin).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Harvoni (gefið eitt og sér eða ásamt ríbavírini) hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um það að þreyta var algengari hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír en þeim sem fengu lyfleysu.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga fyrir fullorðna

Mat á öryggi Harvoni er einkum byggt á samantekt úr 3. stigs klínískum rannsóknum án samanburðar hjá 1.952 sjúklingum sem fengu Harvoni í 8, 12 og 24 vikur, þar á meðal 872 sjúklingum sem fengu Harvoni í samsettri meðferð með ríbavírini.

Hlutfall sjúklinga sem hætti meðferð til frambúðar vegna aukaverkana var 0%, < 1% og 1% hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð; og < 1%, 0% og 2% hjá sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírin í samsettri meðferð í 8, 12 og 24 vikur, í þessari röð.

Í klínískum rannsóknum voru þreyta og höfuðverkur algengari hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Þegar ledípasvír/sófosbúvír var rannsakað ásamt ríbavírini voru algengustu aukaverkanirnar í samsettri meðferð ledípasvír/sófosbúvír + ríbavírin í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini, án þess að vart yrði við aukna tíðni eða aukinn alvarleika aukaverkana sem búist er við.

Tafla yfir aukaverkanir

Vart hefur orðið við eftirfarandi aukaverkanir með Harvoni (Tafla 7). Aukaverkanirnar eru skráðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkun og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Tafla 7: Aukaverkanir sem komið hafa fram í meðferð með Harvoni

Tíðni	**Aukaverkun**
Taugakerfi:	
Mjög algengar	höfuðverkur
Húð og undirhúð:	
Algengar	útbrot
Ekki þekkt	ofnæmisbjúgur
Almennar aukaverkanir:	
Mjög algengar	þreyta

Fullorðnir sem eru með vantempraða skorpulifur og/eða bíða eftir lifrarígræðslu eða hafa gengist undir lifrarígræðslu

Öryggisupplýsingar varðandi ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini í 12 eða 24 vikur hjá fullorðnum með vantempraðan lifrarsjúkdóm og/eða sem hafa gengist undir lifrarígræðslu voru metnar í tveimur opnum rannsóknum (SOLAR-1 og SOLAR-2). Engar nýjar aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem voru með vantempraða skorpulifur og/eða höfðu gengist undir lifrarígræðslu og fengu ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini. Þrátt fyrir að aukaverkanir, þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir, kæmu oftar fram í þessari rannsókn en í rannsóknum þar sem sjúklingar með vantempraðan sjúkdóm og/eða sjúklingar sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu voru ekki hafðir með, voru þær aukaverkanir sem fram komu eins og þær sem búist var við sem klínískum afleiðingum af langt gengnum lifrarsjúkdómi og/eða ígræðslu eða í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar varðandi meðferð með ríbavírini (sjá nákvæmar upplýsingar um rannsóknina í kafla 5.1).

Lækkun blóðrauða í < 10 g/dl og < 8,5 g/dl meðan á meðferð stóð kom fram hjá 39% og 13% af sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini, í þessari röð. Notkun ríbavírins var hætt hjá 15% sjúklinga.

Skipt var um ónæmisbælandi lyf hjá 7% þeirra sem fengu lifrarígræðslu.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ledípasvír/sófosbúvír var gefið 18 sjúklingum með skorpulifur af arfgerð 1 og alvarlega skerta nýrnastarfsemi í 12 vikur í opinni rannsókn (rannsókn 0154). Þetta takmarkaða klíníska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Öryggi Harvoni hefur verið metið í 12 vikna rannsókn án samanburðar hjá 95 sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar (rannsókn 4063). Við þessar aðstæður er útsetning fyrir sófosbúvír umbrotsefninu GS-331007 aukin 20-falt og er hærri en þéttni þar sem aukaverkanir hafa komið fram í forklínískum rannsóknum. Þetta takmarkaða klíníska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana og dauðsfalla miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun.

Börn

Öryggi og verkun Harvoni hjá börnum 3 ára og eldri byggist á gögnum úr 2. stigs, opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1116) sem náði til 226 sjúklinga sem fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 eða 24 vikur eða ledípasvíri/sófosbúvíri og ríbavíríni í 24 vikur. Aukaverkanirnar voru í samræmi við aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum á ledípasvíri/sófosbúvíri hjá fullorðnum (sjá töflu 7).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Takttruflanir
Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar Harvoni er notað ásamt amíódaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Húðsjúkdómar
Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Stærstu skráðu skammtarnir af ledípasvíri og sófosbúvíri voru 120 mg tvisvar daglega í 10 daga og stakur 1.200 mg skammtur, í þessari röð. Í þessum rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum varð ekki vart við nein óæskileg áhrif við þessa skammta og aukaverkanir voru af svipaðri tíðni og alvarleika og tilkynnt var um í hópunum sem fengu lyfleysu. Áhrif af stærri skömmtum eru ekki þekkt.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmtun Harvoni. Ef ofskömmtun verður þarf að hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar merki um eiturverkanir. Meðferð vegna ofskömmtunar Harvoni felst í almennum stuðningsaðgerðum svo sem eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ólíklegt er að blóðskilun fjarlægi ledípasvír að miklu leyti þar sem ledípasvír binst verulega prótínum í blóðvökva. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefni sófosbúvírs, GS-331007, á árangursríkan hátt, með 53% útdráttarhlutfalli.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beinvirkt andveirulyf; ATC-flokkur: J05AP51

Verkunarháttur

Ledípasvír er HCV hemill sem hefur áhrif á HCV NS5A prótínið, sem skiptir megin máli fyrir bæði RNA afritun og byggingu HCV veirueinda. Lífefnafræðileg staðfesting á hemlun NS5A af völdum

ledípasvírs er ekki möguleg á þessu stigi þar sem NS5A hefur enga ensímvirkni. *In vitro* rannsóknir á ónæmi og víxlónæmi gefa til kynna að virkni ledípasvírs hafi fyrst og fremst áhrif á NS5A.

Sófosbúvír er hemill hjá öllum arfgerðum hvað varðar HCV NS5B RNA-háða RNA fjölliðu, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er núkleótíðaforlyf sem umbrotnar í frumum og myndar síðan lyfjafræðilega virkt úridínhliðstæðuþrífosfat (GS-461203), sem getur sameinast HCV RNA fyrir tilstilli NS5B fjölliðunnar og stöðvar keðjuna. GS-461203 (virkt umbrotsefni sófosbúvírs) virkar ekki sem hemill á DNA manna og RNA fjölliðu og er heldur ekki hemill fyrir RNA fjölliðu hvatbera.

Virkni gegn veirum

EC_{50} gildi ledípasvírs og sófosbúvírs gegn afritum í fullri lengd eða blendingsafritum sem fólu í sér NS5A og NS5B raðir úr klínískum stofnum koma fram á töflu 8. 40% sermi manna hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV en minnkaði virkni ledípasvírs gegn HCV 12-falt gegn HCV afritum af arfgerð 1a.

Tafla 8: Virkni ledípasvírs og sófosbúvírs gegn blendingsafritum

Arfgerð afrita	**Virkni ledípasvírs (EC_{50}, nM)**		**Virkni sófosbúvírs (EC_{50}, nM)**	
	Stöðug afrit	**NS5A tímabundin afrit Miðgildi (á bilinu)[a]**	**Stöðug afrit**	**NS5B tímabundin afrit Miðgildi (á bilinu)[a]**
Arfgerð 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Arfgerð 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Arfgerð 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Arfgerð 2b	16-530[b]	-	15[b]	-
Arfgerð 3a	168	-	50	81 (24-181)
Arfgerð 4a	0,39	-	40	-
Arfgerð 4d	0,60	-	-	-
Arfgerð 5a	0,15[b]	-	15[b]	-
Arfgerð 6a	1,1[b]	-	14[b]	-
Arfgerð 6e	264[b]	-	-	-

a Tímabundin afrit sem bera NS5A eða NS5B úr stofnum sjúklinga.
b Blendingsafrit sem bera NS5A gen af arfgerð 2b, 5a, 6a og 6e voru notuð til þess að prófa ledípasvír en blendingsafrit sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notuð til þess að prófa sófosbúvír.

Ónæmi

Við frumuræktun
HCV afrit með minnkað næmi gagnvart ledípasvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir arfgerðir 1a og 1b. Minnkað næmi fyrir ledípasvíri var sett í samhengi við megin NS5A skiptihvarfið Y93H bæði hjá arfgerð 1a og 1b. Auk þess myndaðist Q30E skiptihvarf hjá afritum af arfgerð 1a. Stökkbreytingar NS5A RAV með endurröðun sýndu að skiptihvörf sem ollu vægi breytingar sem nam > 100 og ≤ 1.000 hvað varðar næmi gagnvart ledípasvíri eru Q30H/R, L31I/M/V, P32L og Y93T í arfgerð 1a og P58D og Y93S í arfgerð 1b; og skiptihvörf sem ollu vægi breytingar sem nam > 1.000 eru M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S í arfgerð 1a og A92K og Y93H í arfgerð 1b.

HCV afrit með minnkað næmi gagnvart sófosbúvíri hafa verið valin í frumuræktun fyrir margar arfgerðir, svo sem 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a. Minnkað næmi fyrir sófosbúvíri var sett í samhengi við megin NS5B skiptihvarfið S282T hjá öllum arfgerðum afrita sem rannsakaðar voru. Stökkbreytingar S282T skiptihvarfsins með endurröðun í afritum á 8 arfgerðum dró 2 til 18-falt úr næmi fyrir sófosbúvíri og dró úr veirufjölgun sem nam 89% til 99% samanborið við samsvarandi villigerð.

Í klínískum rannsóknum – Fullorðnir með arfgerð 1
Í safngreiningu á sjúklingum sem fengu ledípasvír/sófosbúvír í 3. stigs rannsóknum, (ION-3, ION-1 og ION-2), gátu 37 sjúklingar (29 með arfgerð 1a og 8 með arfgerð 1b) tekið þátt í greiningu á ónæmi vegna veirubrests eða vegna þess að notkun rannsóknarlyfsins var hætt snemma og þar sem þeir voru

með HCV RNA > 1.000 a.e./ml. NS5A og NS5B upplýsingar um djúpa raðgreiningu (viðmiðunargildi mælingar var 1%) eftir grunnviðmið lágu fyrir hjá 37/37 og 36/37 sjúklingum, í þessari röð.

Afbrigði NS5A sem tengjast ónæmi (resistance-associated variants [RAV]) komu fram í stofnum eftir grunnviðmið úr 29/37 (22/29 af arfgerð 1a og 7/8 af arfgerð 1b) sjúklingum sem náðu ekki varanlegri veirusvörun (SVR). Af þeim 29 sjúklingum sem voru með arfgerð 1a og voru tækir í ónæmisprófun voru 22/29 (76%) sjúklingar með eitt eða fleiri NS5A RAV staðsett á K24, M28, Q30, L31, S38 og Y93 þegar brestur átti sér stað, en þeir 7/29 sem eftir voru sýndu ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað. Algengustu afbrigðin voru Q30R, Y93H og L31M. Af þeim 8 sjúklingum með arfgerð 1b sem voru tækir í prófun á ónæmi voru 7/8 (88%) með eitt eða fleiri NS5A RAV staðsett á L31 og Y93 þegar brestur átti sér stað, en 1/8 sjúklingur hafði ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað. Algengasta afbrigðið var Y93H. Af þeim 8 sjúklingum sem höfðu ekkert NS5A RAV þegar brestur átti sér stað fengu 7 sjúklingar meðferð í 8 vikur (n = 3 með ledípasvíri/sófosbúvíri; n = 4 með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírin) og 1 sjúklingur fékk ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur. Í svipgerðargreiningum sýndu stofnar eftir grunnviðmið úr sjúklingum sem voru með NS5A RAV þegar brestur átti sér stað 20- til að minnsta kosti 243-falt (stærsti skammtur sem var prófaður) minnkað næmi gagnvart ledípasvíri. Stökkbreytingar Y93H skiptihvarfsins með endurröðun bæði hjá arfgerð 1a og 1b auk Q30R og L31M skiptihvarfsins í arfgerð 1a dró verulega úr næmi fyrir ledípasvíri (vægi breytingar á EC_{50} gildi var á bilinu 544-falt til 1.677-falt).

Hjá sjúklingum eftir ígræðslu með tempraðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm annaðhvort fyrir eða eftir ígræðslu (SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknir), var bakslag tengt því að eitt eða fleiri af eftirfarandi NS5A RAV greindist: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D og Y93H/C í 12/14 sjúklingum með arfgerð 1a og L31M, Y93H/N í 6/6 sjúklingum með arfgerð 1b.

NS5B skiptihvarfið E237G greindist hjá 3 sjúklingum (1 með arfgerð 1b og 2 með arfgerð 1a) í 3. stigs rannsóknum (ION-3, ION-1 og ION-2) og hjá 3 sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1a í SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknunum við bakslag. E237G skiptihvarfið sýndi 1,3-falda lækkun á næmi fyrir sófosbúvíri samkvæmt magngreiningu afrita af arfgerð 1a. Klínískt mikilvægi þessa skiptihvarfs er ekki þekkt sem stendur.

Skiptihvarf S282T sem tengist ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B greindist ekki í neinum stofnum með veirubrest úr 3. stigs rannsóknunum. Hins vegar greindist NS5B S282T skiptihvarf ásamt NS5A skiptihvörfunum L31M, Y93H og Q30L hjá einum sjúklingi þegar brestur átti sér stað eftir 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 2. stigs rannsókn (LONESTAR). Þessi sjúklingur var í kjölfarið meðhöndlaður að nýju með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírin í 24 vikur og náði SVR að lokinni endurmeðferð.

Í SIRIUS rannsókninni (sjá „Verkun og öryggi“, hér á eftir) fengu 5 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1 bakslag eftir meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri, með eða án ríbavírins. Vart varð við NS5A RAV við bakslag hjá 5/5 sjúklingum (fyrir arfgerð 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] og Q30R [n = 1]; fyrir arfgerð 1b: Y93H [n = 3]).

Í klínískum rannsóknum – Fullorðnir með arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6
NS5A RAV: Enginn sjúklingur með sýkingu af arfgerð 2 fékk bakslag í klínísku rannsókninni og því liggja engin gögn fyrir um NS5A RAV þegar brestur átti sér stað.

Hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 og með veirubrest, kom myndun NS5A RAV (þ.m.t. aukning á RAV við grunnviðmið) yfirleitt ekki fram þegar brestur átti sér stað (n = 17).

Aðeins fáir sjúklingar með sýkingu af arfgerð 4, 5 og 6 hafa verið metnir (samtals 5 sjúklingar með brest). NS5A skiptihvarfið Y93C kom fram í HCV hjá 1 sjúklingi (arfgerð 4) en NS5A RAV við grunnviðmið kom fram þegar brestur átti sér stað hjá öllum sjúklingum. Í SOLAR-2 rannsókninni greindist einn sjúklingur með arfgerð 4d með NS5B skiptihvarfið E237G við bakslag. Klínískt mikilvægi þessa skiptihvarfs er ekki þekkt sem stendur.

NS5B RAV: NS5B skiptihvarfið S282T kom fram hjá 1/17 sjúklingum með HCV af arfgerð 3 og veirubrest og hjá 1/3, 1/1 og 1/1 sjúklingum með HCV af arfgerðum 4, 5 og 6 og veirubrest, í þeirri röð.

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnviðmið á meðferðarárangur

Fullorðnir með arfgerð 1
Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS5A RAV við grunnviðmið og meðferðarárangurs. Í safngreiningu á 3. stigs rannsóknunum voru 16% sjúklinga með greinanleg NS5A RAV við grunnviðmið í þýðisraðgreiningu eða djúpri raðgreiningu, burtséð frá undirflokki. NS5A RAV við grunnviðmið voru til staðar í of miklu magni hjá sjúklingum sem fengu bakslag í 3. stigs rannsóknunum (sjá „Verkun og öryggi“).

Eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (án ríbavírins) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð (armur 1 í ION-2 rannsókninni) náðist SVR hjá 4/4 sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar með ledípasvíri sem nam ≤ 100. Í sama meðferðararmi varð bakslag hjá 4/13 (31%) sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli vægi breytingar sem nam > 100, samanborið við 3/95 (3%) hjá þeim höfðu ekkert RAV við grunnviðmið eða sem höfðu RAV sem olli vægi breytingar sem nam ≤ 100.

Eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð og voru með temprаða skorpulifur (SIRIUS, n = 77) náðist SVR12 hjá 8/8 sjúklingum með NS5A RAV við grunnviðmið sem olli > 100-falt minnkuðu næmi fyrir ledípasvíri.

Hjá sjúklingum eftir ígræðslu með temprаðan lifrarsjúkdóm (SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknir), varð ekkert bakslag hjá sjúklingum með NS5A RAV (n = 23) við grunnviðmið eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni. Hjá sjúklingum með vantemprаðan lifrarsjúkdóm (fyrir og eftir ígræðslu), varð bakslag hjá 4/16 (25%) sjúklingum með NS5A RAV, sem olli > 100-földu ónæmi, eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni samanborið við 7/120 (6%) hjá þeim sem ekki voru með neitt NS5A RAV eða RAV við grunnviðmið sem olli ≤ 100-földu ónæmi.

NS5A RAV hópurinn sem sýndi > 100-falda breytingu voru eftirfarandi skiptihvörf í arfgerð 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) eða í arfgerð 1b (Y93H). Hlutfall þeirra sem sýndu slík NS5A RAV við grunnviðmið við djúpa raðgreiningu var allt frá því að vera mjög lágt (viðmiðunargildi mælingar = 1%) í það að vera hátt (meginhluti í blóðvökva).

Skiptihvarf S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri greindist ekki í NS5B röð við grunnviðmið hjá neinum sjúklingi í 3. stigs rannsóknunum við þýðisraðgreiningu eða djúpa raðgreiningu. SVR var náð hjá öllum 24 sjúklingunum (n = 20 með L159F+C316N; n = 1 með L159F; og n = 3 með N142T) sem voru með afbrigði við grunnviðmið í tengslum við ónæmi gagnvart NS5B núkleósíðahemlum.

Fullorðnir með arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6
Vegna smæðar rannsóknanna hafa áhrif NS5A RAV við grunnviðmið á meðferðarárangur sjúklinga með arfgerðir 2, 3, 4, 5 eða 6 CHC ekki verið metin að fullu. Enginn verulegur munur á niðurstöðum kom fram eftir því hvort NS5A RAV við grunnviðmið var til staðar eða ekki.

Börn

Tilvist formeðferðar NS5A og/eða NS5B RAV hafði ekki áhrif á niðurstöður meðferðar þar sem allir sjúklingar með formeðferð RAV náðu SVR12 og SVR24. Einn 8 ára sjúklingur smitaður með arfgerð 1a af HCV sem náði ekki SVR12 hafði enga NS5A eða NS5B núkleósíðahemla RAV við grunnviðmið og hafði tilvonandi NS5A RAV Y93H við bakslag.

Víxlónæmi

Ledípasvír hafði fulla virkni gegn skiptihvarfi S282T í tengslum við ónæmi gagnvart sófosbúvíri í NS5B en öll skiptihvörf í tengslum við ónæmi gagnvart ledípasvíri í NS5A voru fullkomlega næm fyrir sófosbúvíri. Bæði sófosbúvír og ledípasvír voru fyllilega virk gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum beinvirkun andveirulyfjum með aðra verkunarhætti, svo sem NS5B sem ekki eru núkleósíðahemlar og NS3 próteasahemlar. NS5A skiptihvörf sem valda ónæmi gagnvart ledípasvíri kunna að draga úr virkni annarra NS5A hemla gegn veirum.

Verkun og öryggi

Verkun ledípasvír [LDV]/sófosbúvír [SOF] var metin í þremur opnum 3. stigs rannsóknum þar sem upplýsingar lágu fyrir um alls 1.950 sjúklinga með arfgerð 1 CHC. Ein af 3. stigs rannsóknunum þremur var framkvæmd á sjúklingum sem voru ekki með skorpulifur og sem höfðu ekki fengið meðferð (ION-3); ein rannsókn á sjúklingum sem voru með eða voru ekki með skorpulifur og sem höfðu ekki fengið meðferð (ION-1); og ein rannsókn á sjúklingum sem voru með eða voru ekki með skorpulifur sem fengu meðferðarbrest með fyrri meðferðaráætlun með interferóni, þar með taldar meðferðaráætlunum með HCV próteasahemli (ION-2). Sjúklingar í þessum rannsóknum voru með tempraðan lifrarsjúkdóm. Í öllum þremur 3. stigs rannsóknunum var verkun ledípasvírs/sófosbúvírs með eða án ríbavírins metin.

Lengd meðferðar var fyrirfram ákveðin í hverri rannsókn. HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS TaqMan HCV próf (útgáfu 2.0), til notkunar ásamt High Pure System. Prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ*, lower limit of quantification)* 25 a.e./ml. Varanleg veirusvörun (SVR, *sustained virologic response)* var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningarhlutfall HCV og var skilgreind sem HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð var hætt.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og eru ekki með skorpulifur – ION-3 (rannsókn 0108) – arfgerð 1
Í ION-3 var mat lagt á 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri, með eða án ríbavírins og 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð og eru ekki með skorpulifur af arfgerð 1 CHC. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 í einn af þremur meðferðarhópum og lagskipt eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b).

Tafla 9: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-3 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	**LDV/SOF 8 vikur (n = 215)**	**LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 216)**	**LDV/SOF 12 vikur (n = 216)**	**ALLS (n = 647)**
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Karlkyn	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Hvítir	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Arfgerð 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515)[a]
IL28CC arfgerð	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
Metavir skor mælt með FibroTest prófi[b]				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Ekki hægt að túlka	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Einn sjúklingur í LDV/SOF 8 vikna meðferðararminum var ekki með staðfesta undirgerð af arfgerð 1.
b Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki, voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 10: Svörunartíðni í ION-3 rannsókninni

	LDV/SOF 8 vikur (n = 215)	**LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 216)**	**LDV/SOF 12 vikur (n = 216)**
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Árangur sjúklinga án SVR			
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	0/215	0/216	0/216
Bakslag[a]	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Annað[b]	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Arfgerð			
Arfgerð 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Arfgerð 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.
b Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

8 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins reyndist ekki síðri en 8 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri ásamt ríbavírini (meðferðarmunur 0,9%; 95% öryggisbil: -3,9% til 5,7%) og 12 vikna meðferðin með ledípasvíri/sófosbúvíri (meðferðarmunur -2.3%; 97,5% öryggisbil: -7.2% til 3,6%). Hjá sjúklingum með HCV RNA < 6 milljón a.e./ml við grunnviðmið reyndist SVR vera 97% (119/123) eftir 8 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri og 96% (126/131) eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri.

Tafla 11: Bakslagstíðni eftir einkennum við grunnviðmið í ION-3 rannsókninni, þýði með veirufræðilegan meðferðarbrest*

	LDV/SOF 8 vikur (n = 213)	**LDV/SOF+RBV 8 vikur (n = 210)**	**LDV/SOF 12 vikur (n = 211)**
Kyn			
Karlkyn	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Kvenkyn	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28 arfgerð			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Annað en CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
HCV RNA við grunnviðmið[a]			
HCV RNA < 6 milljón a.e./ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milljón a.e./ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Sjúklingar sem komu ekki í eftirfylgni eða drógu samþykki til baka eru ekki hafðir með.
a HCV RNA gildi voru metin með Roche TaqMan prófi. HCV RNA gildi sjúklings geta verið mismunandi frá einni skoðun til annarrar.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið meðferð og eru með eða án skorpulifrar – ION-1 (rannsókn 0102) – arfgerð 1

ION-1 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem verið var að meta 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með eða án ríbavírins hjá 865 sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með CHC af arfgerð 1, þar með talið þeim sem eru með skorpulifur (slembiraðað 1:1:1:1). Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar og HCV arfgerð (1a samanborið við 1b).

Tafla 12: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-1 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 217)	ALLS (n = 865)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Karlkyn	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Hvítir	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Arfgerð 1a[a]	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC arfgerð	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
Metavir skor mælt með FibroTest prófi[b]					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Ekki hægt að túlka	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Tveir sjúklingar í LDV/SOF 12 vikna meðferðararminum, einn sjúklingur í LDV/SOF+RBV 12 vikna meðferðararminum, tveir sjúklingar í LDV/SOF 24 vikna meðferðararminum og tveir sjúklingar í LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðararminum voru ekki með staðfesta undirgerð af arfgerð 1.

b Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki, voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 13: Svörunartíðni í ION-1 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 217)	LDV/SOF 24 vikur (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Árangur sjúklinga án SVR				
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	0/213[a]	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Bakslag[b]	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Annað[c]	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
SVR tíðni hjá völdum undirhópum				
Arfgerð				
Arfgerð 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Arfgerð 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
Skorpulifur[d]				
Nei	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Já	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Einn sjúklingur var útilokaður frá LDV/SOF 12 vikna meðferðararminum og einn sjúklingur var útilokaður frá LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðararminum þar sem báðir sjúklingarnir voru sýktir af CHC af arfgerð 4.

b Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

d Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

Fullorðnir sem hafa þegar fengið meðferð og eru með eða án skorpulifrar – ION-2 (rannsókn 0109) – arfgerð 1

ION-2 var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem metin var 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með eða án ríbavírins (slembiraðað 1:1:1:1) hjá HCV sýktum sjúklingum af arfgerð 1, með eða án skorpulifrar, sem fengu meðferðarbrest með fyrri meðferðaráætlun með interferóni, þar með talið meðferðaráætlunum með HCV próteasahemli. Slembiröðunin var lagskipt eftir því hvort skorpulifur var til staðar, eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b) og svörun við fyrri HCV meðferð (bakslag/gegnumbrot samanborið við skort á svörun).

Tafla 14: Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið í ION-2 rannsókninni

Upplýsingar um sjúkling	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 vikur (n = 111)	ALLS (n = 440)
Aldur (ár): miðgildi (á bilinu)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Karlkyn	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Kynþáttur: Svartir/ Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Hvítir	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Arfgerð 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Fyrri HCV meðferð					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207)[a]
HCV próteasahemill + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231)[a]
IL28CC arfgerð	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
Metavir skor mælt með FibroTest prófi[b]					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Ekki hægt að túlka	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a Einn sjúklingur í LDV/SOF 24 vikna meðferðararminum og einn sjúklingur í LDV/SOF+RBV 24 vikna meðferðararminum höfðu áður orðið fyrir meðferðarbresti í meðferðaráætlun með ópegýleruðu interferóni.

b Þegar niðurstöður FibroTest prófs vantaði ekki, voru þær skráðar eftir Metavir skori samkvæmt: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tafla 15: Svörunartíðni í ION-2 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 111)	LDV/SOF 24 vikur (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Árangur sjúklinga án SVR				
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Bakslag[a]	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Annað[b]	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
SVR tíðni hjá völdum undirhópum				
Arfgerð				
Arfgerð 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Arfgerð 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
Skorpulifur				
Nei	95% (83/87)	100% (88/88)[c]	99% (85/86)[c]	99% (88/89)
Já[d]	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Fyrri HCV meðferð				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV próteasahemill + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

c Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.

d Metavir skor = 4 eða Ishak skor ≥ 5 samkvæmt lifrarsýni, eða FibroTest skor sem nemur > 0,75 og (APRI) > 2.

Tafla 16 sýnir bakslagstíðni 12 vikna meðferðaráætlana (með eða án ríbavírins) fyrir valda undirhópa (sjá einnig kafla hér á undan, „Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnviðmið á meðferðarárangur“). Hjá sjúklingum án skorpulifrar kom bakslag aðeins fram ef um var að ræða

NS5A RAV við grunnviðmið og meðan á meðferð stóð með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins. Hjá sjúklingum með skorpulifur kom bakslag fram með báðum meðferðaráætlunum og burtséð frá því hvort um var að ræða NS5A RAV við grunnviðmið eða ekki.

Tafla 16: Bakslagstíðni fyrir valda undirhópa í rannsókn ION-2

	LDV/SOF 12 vikur (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 111)**	**LDV/SOF 24 vikur (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 111)**
Fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun við lok meðferðar	108	111	109	110
Skorpulifur				
Nei	5% (4/86)[a]	0% (0/88)[b]	0% (0/86)[b]	0% (0/88)
Já	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
Skiptihvarf í NS5A við grunnviðmið í tengslum við ónæmi[c]				
Nei	3% (3/91)[d]	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95)[f]
Já	24% (4/17)[e]	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Þessir 4 einstaklingar sem fengu bakslag en voru ekki með skorpulifur sýndu allir fjölbrigðni við grunnviðmið í tengslum við NS5A ónæmi.
b Sjúklingar þar sem ekki lágu fyrir upplýsingar um stöðu skorpulifur voru útilokaðir frá þessari greiningu á undirhópum.
c Í greiningunni (með djúpri raðgreiningu) kom fram fjölbrigðni í NS5A í tengslum við ónæmi sem olli > 2,5-faldri breytingu á EC_{50} (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T og Y93C/F/H/N/S fyrir arfgerð 1a og L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K og Y93C/H/N/S fyrir arfgerð 1b HCV sýkingar).
d 3/3 af þessum sjúklingum voru með skorpulifur.
e 0/4 af þessum sjúklingum voru með skorpulifur.
f Fyrir einn sjúkling sem náði veiruálagi < LLOQ í lok meðferðar skorti NS5A upplýsingar við grunnviðmið og var hann útilokaður frá greiningunni.

Fullorðnir með skorpulifur sem hafa þegar fengið meðferð – SIRIUS – arfgerð 1
Í SIRIUS tóku þátt sjúklingar með tempraða skorpulifur sem fyrst höfðu fengið meðferðarbrest með pegýleruðu interferóni (PEG-IFN) + ríbavírini og síðan fengið meðferðarbrest með pegýleruðu interferóni + ríbavírini + NS3/4A próteasahemli. Skorpulifur var skilgreind samkvæmt sýni, Fibroscan (> 12,5 kPa) eða FibroTest > 0,75 og AST: hlutfallsstuðli blóðflagna (APRI) sem nam > 2.

Í rannsókninni (tvíblindri og með samanburði við lyfleysu) var lagt mat á 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (með lyfleysu í stað ríbavírins) samanborið við 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbavírini. Sjúklingar í seinni meðferðararminum fengu lyfleysu (í stað ledípasvírs/sófosbúvírs og ríbavírins) fyrstu 12 vikurnar og síðan virka blindaða meðferð næstu 12 vikurnar. Sjúklingum var lagskipt eftir HCV arfgerð (1a samanborið við 1b) og fyrri meðferðarsvörun (hvort HCV RNA < LLOQ var náð).

Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni við grunnviðmið voru svipuð í meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs var 56 ár (á bilinu: 23 til 77); 74% sjúklinga voru karlkyns; 97% voru hvítir; 63% voru með sýkingu af arfgerð 1a HCV og 94% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT).

Af þeim 155 sjúklingum sem voru skráðir hætti 1 sjúklingur meðferð meðan hann fékk lyfleysu. Af þeim 154 sem eftir voru náðu alls 149 sjúklingar SVR12 í báðum meðferðarhópum; 96% (74/77) sjúklinga í hópnum sem fékk ledípasvír/sófosbúvír með ríbavírini í 12 vikur og 97% (75/77) sjúklinga í hópnum sem fékk ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur. Allir sjúklingarnir 5 sem ekki náðu SVR12 fengu bakslag eftir að hafa sýnt svörun í lok meðferðar (sjá kaflann „Ónæmi“ – „Í klínískum rannsóknum“ hér að ofan).

Fullorðnir sem hafa þegar fengið meðferð en fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN
Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN er staðfest af tveimur klínískum rannsóknum. Í rannsókn 1118 voru 44 sjúklingar með sýkingu af arfgerð 1, þ.m.t. 12 sjúklingar með skorpulifur, sem áður höfðu fengið meðferðarbrest með sófosbúvíri + ríbavírini + PEG-IFN eða með sófosbúvíri + ríbavírini meðhöndlaðir með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbavírini í 12 vikur; SVR var 100% (44/44). Í rannsókn ION-4 tóku þátt 13 sjúklingar sem voru samhliða sýktir af HCV/HIV-1 af arfgerð 1, þ.m.t.

1 sjúklingur með skorpulifur, og fengu meðferðarbrest með meðferðaráætlun með sófosbúvíri + ríbavírini; SVR var 100% (13/13) eftir 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri.

Fullorðnir sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV– ION-4
ION-4 var opin klínísk rannsókn til þess að meta öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins hjá sjúklingum með HCV sem höfðu ekki fengið meðferð og sem höfðu fengið meðferð. Sjúklingarnir voru með CHC af arfgerð 1 eða 4 og voru einnig sýktir af HIV-1. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð höfðu fengið meðferðarbrest með PEG-IFN + ríbavírini ± HCV próteasahemli eða sófosbúvíri + ríbavírini ± PEG-IFN. Sjúklingarnir voru í stöðugri HIV-1 andretróveirumeðferð sem fól í sér emtricitabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat gefið ásamt efavírenz, rilpiviríni eða raltegravíri.

Miðgildi aldurs var 52 ár (á bilinu: 26 til 72); 82% sjúklinganna voru karlkyns; 61% voru hvítir; 34% voru svartir; 75% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 2% voru með sýkingu af arfgerð 4; 76% voru með IL28B samsætur aðrar en CC (CT eða TT); og 20% voru með temprada skorpulifur. Fimmtíu og fimm prósent (55%) sjúklinganna höfðu fengið meðferð.

Tafla 17: Svörunartíðni í ION-4 rannsókninni

	LDV/SOF 12 vikur (n = 335)
SVR	96% (321/335)[a]
Árangur sjúklinga án SVR	
Veirufræðilegur meðferðarbrestur meðan á meðferð stóð	< 1% (2/335)
Bakslag[b]	3% (10/333)
Annað[c]	< 1% (2/335)
SVR tíðni hjá völdum undirhópum	
Sjúklingar með skorpulifur	94% (63/67)
Sjúklingar sem hafa fengið meðferð og eru með skorpulifur	98% (46/47)

a 8 sjúklingar með HCV sýkingu af arfgerð 4 voru skráðir í rannsóknina þar sem 8/8 náðu SVR12.
b Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.
c Annað felur í sér sjúklinga sem ekki náðu SVR og stóðust ekki viðmið varðandi veirufræðilegan meðferðarbrest (t.d. komu ekki í eftirfylgni).

Fullorðnir sem eru samhliða sýktir af HCV/HIV – ERADICATE
ERADICATE var opin rannsókn til þess að meta 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá 50 sjúklingum með CHC af arfgerð 1 sem voru samhliða sýktir af HIV. Enginn sjúklingur hafði fengið HCV meðferð og enginn var með skorpulifur, 26% (13/50) sjúklingar höfðu ekki fengið retróveirulyf gegn HIV og 74% (37/50) sjúklinga fengu samhliða retróveirulyf gegn HIV. Þegar bráðabrigðagreiningin fór fram höfðu 40 sjúklingar náð 12 vikum eftir meðferð og SVR12 var 98% (39/40).

Sjúklingar sem bíða eftir lifrarígræðslu og hafa gengist undir lifrarígræðslu – SOLAR-1 og SOLAR-2
SOLAR-1 og SOLAR-2 voru tvær opnar klínískar rannsóknir þar sem lagt var mat á 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri samhliða ríbaviríni hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 og 4 sem hafa gengist undir lifrarígræðslu og/eða eru með vantemprаðan lifrarsjúkdóm. Báðar rannsóknir voru með sama rannsóknarsniði. Sjúklingar voru valdir í einn af sjö hópum byggt á stöðu lifrarígræðslu og alvarleika skerðingar lifrarstarfseminnar (sjá töflu 18). Sjúklingar með CPT skor > 12 voru ekki hafðir með. Innan hvers hóps var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá ledípasvír/sófosbúvír + ríbavirín í 12 eða 24 vikur.

Lýðfræðilegar upplýsingar og eiginleikar við grunnviðmið voru svipuð í meðferðarhópunum. Hjá þeim 670 sjúklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu: 21 til 81 árs); 77% sjúklinga voru karlar; 91% voru hvítir; meðaltal líkamsþyngdarstuðuls var 28 kg/m^2 (á bilinu: 18 til 49 kg/m^2); 94% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1 og 6% af arfgerð 4; 78% sjúklinga fengu meðferðarbrest með fyrri HCV meðferð. Hjá sjúklingum með vantemprаða skorpulifur (fyrir eða eftir

ígræðslu), voru 64% með CPT flokk B og 36% með CPT flokk C við skimun, 24% voru með MELD skor (Model for End Stage Liver Disease) grunngildi hærri en 15.

Tafla 18: Samsett svörunartíðni (SVR12) í SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknunum

	LDV/SOF+RBV 12 vikur (n = 307)[a, b]	**LDV/SOF+RBV 24 vikur (n = 307)[a, b]**
	SVR	**SVR**
Fyrir ígræðslu		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Eftir ígræðslu		
Metavir skor F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A[c]	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B[c]	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C[c]	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

a Tólf sjúklingar sem fengu ígræðslu fyrir viku 12 eftir meðferð sem höfðu HCV RNA<LLOQ við síðustu mælingu fyrir ígræðslu voru ekki hafðir með.
b Tveir sjúklingar sem ekki voru með vantemprða skorpulifur og höfðu heldur ekki fengið lifrarígræðslu voru ekki hafðir með vegna þess að þeir uppfylltu ekki þátttökuskilyrði í neinum af meðferðarhópunum.
c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = gallteppulifrarbólga ásamt bandvefsmyndun. CPT A = CPT skor 5-6 (temprað), CPT B = CPT skor 7-9 (vantemprað), CPT C = CPT skor 10-12 (vantemprað).

Fjörtíu sjúklingar með CHC sýkingu af arfgerð 4 voru skráðir í SOLAR-1 og SOLAR-2 rannsóknirnar, af þeim sjúklingum eftir ígræðslu sem ekki voru með vantemprða skorpulifur voru 92% (11/12) sem fengu meðferð í 12 vikur sem náðu SVR12 og 100% (10/10) þeirra sem fengu meðferð í 24 vikur. Af sjúklingum með vantemprða skorpulifur (fyrir og eftir lifrarígræðslu) voru 60% (6/10) sem fengu meðferð í 12 vikur sem náðu SVR12 og 75% (6/8) þeirra sem fengu meðferð í 24 vikur. Af þeim 7 sjúklingum sem ekki náðu SVR12, fengu 3 bakslag, allir voru með vantemprða skorpulifur og höfðu fengið meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni í 12 vikur.

Breytingar á MELD og CPT skori frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð voru rannsakaðar hjá öllum sjúklingum með vantemprða skorpulifur (fyrir eða eftir ígræðslu) sem náðu SVR12 og sem upplýsingar voru til um (n = 123) til að meta áhrif SVR12 á lifrarstarfsemi.

Breyting á MELD skori: Meðal þeirra sem náðu SVR12 með 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri + ríbaviríni, sýndu 57% (70/123) fram á framför og 19% (23/123) sýndu enga breytingu á MELD skori frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð. Af þeim 32 sjúklingum sem höfðu MELD skor ≥ 15 við grunnviðmið voru 59% (19/32) með MELD skor < 15 í viku 12 eftir meðferð. Framför MELD skora var að miklu leyti vegna framfarar hvað varðar heildarbílirúbíngildi.

Breyting á CPT skori og flokki: Meðal þeirra sem náðu SVR12 með 12 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri með ríbaviríni, sýndu 60% (74/123) fram á framför og 34% (42/123) sýndu enga breytingu á CPT skorum frá grunnviðmiði fram að viku 12 eftir meðferð. Af þeim 32 sjúklingum sem voru með CPT C skorpulifur við grunnviðmið voru 53% (17/32) með CPT B skorpulifur í viku 12 eftir meðferð; af þeim 88 sjúklingum sem voru með CPT B skorpulifur við grunngildi voru 25% (22/88) með CPT A skorpulifur í viku 12 eftir meðferð. Framför CPT skora var að miklu leyti vegna framfarar hvað varðar heildarbílirúbíngildi og albúmín.

Verkun og öryggi – hvað varðar arfgerðir 2, 3, 4, 5 og 6 (sjá einnig kafla 4.4)
Ledípasvír/sófosbúvír hefur verið metið m.t.t. meðferðar við sýkingum sem ekki eru af arfgerð 1 í litlum 2. stigs rannsóknum, eins og tekið er saman hér á eftir.

Sjúklingar með eða án skorpulifrar, sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða sem höfðu áður fengið meðferðarbrest eftir meðferð með PEG-IFN + ríbavírini +/- HCV próteasahemlum, voru skráðir í klínísku rannsóknirnar.

Meðferð við sýkingu af arfgerðum 2, 4, 5 og 6 samanstóð af ledípasvíri/sófosbúvíri án ríbavírins, gefnu í 12 vikur (tafla
19). Við sýkingu af arfgerð 3 var ledípasvír/sófosbúvír gefið með eða án ríbavírins, einnig í 12 vikur (tafla 20).

Tafla 19: Svörunartíðni (SVR12) með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur hjá sjúklingum með HCV sýkingu af arfgerðum 2, 4, 5 og 6

Rannsókn	GT	n	TE[a]	SVR12		Bakslag[b]
				Heildar	Skorpulifur	
Rannsókn 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Rannsókn 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Rannsókn 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Rannsókn 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið meðferð.
b Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

Tafla 20: Svörunartíðni (SVR12) hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 vikur		LDV/SOF 12 vikur	
	SVR	Bakslag[a]	SVR	Bakslag[a]
Hafa ekki fengið meðferð	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Sjúklingar án skorpulifrar	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Sjúklingar með skorpulifur	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Hafa fengið meðferð	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Sjúklingar án skorpulifrar	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Sjúklingar með skorpulifur	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: Ekki rannsakað *(Not studied)*.
a Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Rannsókn 0154 var opin klínísk rannsókn til þess að meta öryggi og verkun 12 vikna meðferðar með ledípasvíri/sófosbúvíri hjá 18 sjúklingum sem voru sýktir af HCV af arfgerð 1 og með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem krefst ekki skilunar. Við grunnviðmið voru tveir sjúklingar með skorpulifur og var meðaltal áætlaðs gaukulsíunarhraða (eGFR) 24,9 ml/mín. (bil: 9,0-39,6). SVR12 náðist hjá 18/18 sjúklingum.

Rannsókn 4063 var opin þriggja arma klínísk rannsókn þar sem 8, 12 og 24 vikna meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri var metin hjá alls 95 sjúklingum með arfgerð 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) eða 6 (2%) CHC og lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar: 45 sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 1 án skorpulifrar fengu ledípasvír/sófosbúvír í 8 vikur; 31 sjúklingur með HCV-sýkingu af arfgerð 1 sem hafði áður fengið meðferð og sjúklingar með sýkingu af arfgerð 2, 5 og 6 án skorpulifrar sem höfðu ekki áður fengið meðferð eða höfðu áður fengið meðferð fengu ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur; og 19 sjúklingar með HCV-sýkingu af arfgerð 1, 2 og 4 með vantemprða skorpulifur fengu ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur. Af sjúklingunum 95 höfðu 20% sjúklinga skorpulifur í upphafi, 22% höfðu áður fengið meðferð, 21% höfðu fengið nýrnaígræðslu, 92% voru í blóðskilun og 8% voru í kviðskilun; meðaltalstími í skilun var 11,5 ár (á bilinu: 0,2 til 43,0 ár). Hlutfall SVR fyrir 8, 12 og 24 vikna meðferðarhópana sem fengu ledípasvír/sófosbúvír var 93% (42/45), 100% (31/31) og 79% (15/19), í sömu röð. Af þeim sjö sjúklingum sem náðu ekki SVR12 fékk enginn veirufræðilegan meðferðarbrest eða bakslag.

Börn
Verkun ledípasvírs/sófosbúvírs hjá HCV smituðum sjúklingum 3 ára og eldri var metin í 2. stigs opinni klínískri rannsókn sem náði til 226 sjúklinga, 221 sjúklingur með arfgerð 1, 2 sjúklingar með

arfgerð 3, og 3 sjúklingar með arfgerð 4 CHC (rannsókn 1116) (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun fyrir börn).

Sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára:
Ledípasvír/sófosbúvír var metið hjá 100 sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára með arfgerð 1 HCV smit. Í heildina höfðu 80 sjúklingar (n = 80) ekki fengið meðferð áður, meðan 20 sjúklingar (n = 20) höfðu fengið meðferð áður. Allir sjúklingarnir fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og aðrir eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður. Aldursmiðgildið var 15 ár (á bilinu: 12 til 17); 63% sjúklinganna voru kvenkyns; 91% voru hvítir, 7% voru svartir og 2% voru af asískum uppruna; 13% voru af rómönskum ættum; meðal líkamsþyngdin var 61,3 kg (á bilinu: 33,0 til 126,0 kg); 55% höfðu grunngildis HCV RNA stig hærri en eða jöfn 800.000 a.e./ml; 81% höfðu arfgerðar 1a HCV smit; og einn sjúklingur sem hafði ekki fengið meðferð áður var með staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (84%) hafði sýkst með lóðréttri smitun.

SVR12 hlutfallið var í heildina 98% (98% [78/80] hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 100% [20/20] hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður). Alls náðu 2 af 100 sjúklingum (2%) sem hvorugur hafði fengið meðferð áður, ekki SVR12 (vegna skorts á eftirfylgni). Enginn sjúklingur upplifði veirubrest.

Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára:
Ledípasvír/sófosbúvír var metið hjá 92 sjúklingum á aldrinum 6 til < 12 ára með arfgerð 1, 3, eða 4 HCV smit. Í heildina höfðu 72 sjúklingar (78%) ekki fengið meðferð áður, meðan 20 sjúklingar (22%) höfðu fengið meðferð áður. Áttatíu og níu sjúklinganna (87 með arfgerðar 1 HCV smit og 2 sjúklingar með arfgerðar 4 HCV smit) fengu meðferð með ledípasvír/sófosbuvír í 12 vikur, 1 sjúklingur sem áður hafði farið í meðferð með arfgerðar 1 HCV smit og lifrarbólgu fékk meðferð með ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur, og 2 sjúklingar sem höfðu farið í meðferð áður með arfgerðar 3 HCV smit fengu meðferð með ledípasvír/sófosbúvír ásamt ríbavírini í 24 vikur. Aldursmiðgildið var 9 ár (á bilinu: 6 til 11); 59% sjúklinganna voru karlkyns; 79% voru hvítir, 8% voru svartir og 5% voru af asískum uppruna; 10% voru af rómönskum ættum; meðal líkamsþyngdin var 32,8 kg (á bilinu: 17,5 til 76,4 kg); 59% höfðu grunngildis HCV RNA stig hærri en eða jöfn 800.000 a.e./ml; 84% höfðu arfgerðar 1a HCV smit; 2 sjúklingar (1 hafði ekki áður fengið meðferð, 1 hafði áður fengið meðferð) höfðu staðfesta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (97%) hafði sýkst með lóðréttri smitun.

SVR hlutfallið var 99% í heildina (99% [88/89], 100% [1/1], og 100% [2/2] hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ledípasvír/sófosbúvír í 12 vikur, ledípasvír/sófosbúvír í 24 vikur, og ledípasvír/sófosbúvír ásamt ríbavírini í 24 vikur í sömu röð). Eini sjúklingurinn sem ekki hafði fengið meðferð áður með arfgerðar 1 HCV smit og lifrarbólgu fékk meðferð með Harvoni í 12 vikur, náði ekki SVR12 og fékk bakslag.

Sjúklingar á aldrinum 3 til < 6 ára:
Ledípasvír/sófosbúvír var metið hjá 34 sjúklingum á aldrinum 3 til < 6 ára með arfgerðar 1, (n = 33), eða arfgerðar 4 (n = 1) HCV smit. Allir sjúklingarnir höfðu ekki fengið meðferð áður og fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur. Aldursmiðgildið 5 ár (á bilinu: 3 til 5); 71% sjúklinganna voru kvenkyns; 79% voru hvítir, 3% voru svartir og 6% voru af asískum uppruna; 18% voru af rómönskum ættum; meðal líkamsþyngdin var 19,2 kg (á bilinu: 10,7 til 33,6 kg); 56% höfðu grunngildis HCV RNA stig hærri en eða jöfn 800.000 a.e./ml; 82% höfðu arfgerðar 1a HCV smit; enginn sjúklingur hafði staðfesta skorpulifur. Allir sjúklingarnir (100%) höfðu sýkst með lóðréttri smitun.

SVR hlutfallið var í heildina 97% (97% [32/33] hjá sjúklingum með arfgerðar 1 HCV smit og 100% [1/1] hjá sjúklingum með arfgerðar 4 HCV smit). Einn sjúklingur sem hætti í tilraunameðferðinni eftir fimm daga vegna óvenjulegs bragðs af lyfinu, náði ekki SVR.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Í kjölfar inntöku ledípasvírs/sófosbúvírs hjá sjúklingum með HCV sýkingu kom miðgildi hámarksstyrks ledípasvírs í blóðvökva fram 4,0 klst. eftir skömmtun. Sófosbúvír frásogaðist hratt og miðgildi hámarksstyrks í blóðvökva kom fram ~ 1 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksstyrks GS-331007 í blóðvökva kom fram 4 klst. eftir skömmtun.

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með HCV sýkingu var faldmeðaltal AUC_{0-24} við stöðugt ástand fyrir ledípasvír (n = 2.113), sófosbúvír (n = 1.542) og GS-331007 (n = 2.113) 7.290, 1.320 og 12.000 ng•klst./ml, í þessari röð. C_{max} við stöðugt ástand fyrir ledípasvír, sófosbúvír og GS-331007 var 323, 618 og 707 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvír og GS-331007 sýndu svipað AUC_{0-24} og C_{max} hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með HCV sýkingu. Í samanburði við heilbrigða einstaklinga (n = 191) sýndi ledípasvír AUC_{0-24} og C_{max} sem voru 24% og 32% lægri, í þessari röð, hjá HCV sýktum sjúklingum. AUC gildi ledípasvírs er í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 3 til 100 mg. AUC gildi sófosbúvírs og GS-331007 eru nánast í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 400 mg.

Áhrif matar
Samanborið við töku á fastandi maga jók lyfjagjöf staks skammts af ledípasvíri/sófosbúvíri með miðlungs fituríkri eða fituríkri máltíð AUC_{0-inf} gildi sófosbúvírs u.þ.b. 2-falt, en hafði ekki mikil áhrif á C_{max} gildi sófosbúvírs. Útsetning fyrir GS-331007 og ledípasvíri varð ekki fyrir breytingum við þessar gerðir máltíða. Harvoni má gefa án hliðsjónar af mat.

Dreifing

Ledípasvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur > 99,8%. Í kjölfar staks 90 mg skammts af [^{14}C]-ledípasvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva á bilinu 0,51 til 0,66.

Sófosbúvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 61-65% og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er yfir bilinu 1 µg/ml til 20 µg/ml. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [^{14}C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Umbrot

In vitro varð ekki vart við nein greinanleg umbrot ledípasvírs í CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 hjá mönnum. Komið hefur í ljós að það verður fyrir hægu oxandi umbroti fyrir tilstilli óþekkts verkunarmáta. Í kjölfar staks 90 mg skammts af [^{14}C]-ledípasvíri var almenn útsetning fyrir ledípasvíri nánast eingöngu af völdum móðurlyfsins (> 98%). Óbreytt ledípasvír er einnig megin efnið sem kemur fram í hægðum.

Sófosbúvír umbrotnar verulega í lifur og myndar lyfjafræðilega virkt núkleósíðahliðstæðuþrífosfat GS-461203. Virka umbrotsefnið kemur ekki fram. Virkjunarleið umbrota felur í sér raðvatnsrof karboxýester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli katepsíns A úr mönnum eða karboxýlesterasa 1 og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidíntríad núkleótíðbindiprótíns 1 og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pýrimídín núkleótíða. Affosfórun veldur myndun núkleósíðaumbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórast á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Hvað varðar ledípasvír/sófosbúvír er GS-331007 u.þ.b. 85% heildarútsetningar.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 90 mg til inntöku af [^{14}C]-ledípasvíri, endurheimtist að meðaltali 87% af [^{14}C]-geislavirkni í hægðum og þvagi, en mestur hluti geislavirks skammts endurheimtist í

hægðum (86%). Óbreytt ledípasvír sem skildist út með hægðum var að meðaltali 70% af gefnum skammti og oxandi umbrotsefnið M19 var 2,2% af skammtinum. Þessar upplýsingar gefa til kynna að útskilnaður óbreytts ledípasvírs með galli sé megin brotthvarfsleið en að útskilnaður um nýru sé minniháttar leið (u.þ.b. 1%). Meðal helmingunartími ledípasvírs hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum í kjölfar lyfjagjafar með ledípasvíri/sófosbúvíri á fastandi maga var 47 klst.

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [^{14}C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af skammtinum í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, hægðum og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007 þar sem stór hluti verður fyrir virkri seytingu. Meðal helmingunartími sófosbúvírs og GS-331007 í kjölfar lyfjagjafar með ledípasvíri/sófosbúvíri var 0,5 og 27 klst., í þessari röð.

Hvorki ledípasvír né sófosbúvír eru hvarfefni fyrir flutningsefni upptöku í lifur, lífrænna katjóna (OCT) 1, fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP) 1B1 eða OATP1B3. GS-331007 er ekki hvarfefni fyrir flutningsefni í nýrum, þ.m.t. flutningsefni fyrir lífrænar anjónir (OAT)1, OAT3 eða OCT2.

<u>Möguleikar á því að ledípasvír/sófosbúvír hafi áhrif á önnur lyf *in vitro*</u>

Við styrk sem kemur fram í klíníska fasanum er ledípasvír ekki hemill á flutningsefni lifrar, þ.m.t. OATP 1B1 eða 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 flutningsefni *(multidrug and toxic compound extrusion transporter)*, MRP-prótín 2 *(multidrug resistance protein)* eða MRP4. Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsefnanna P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 og GS-331007 er ekki hemill OAT1, OCT2 og MATE1.

Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar eða virkjar CYP eða úridín tvífosfat glúkúronósýltransferasa (UGT) 1A1 ensíma.

<u>Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum</u>

Kynþáttur og kyn
Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kynþáttar hvað varðar ledípasvír, sófosbúvír eða GS-331007. Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kyns hvað varðar sófosbúvír eða GS-331007. AUC og C_{max} gildi ledípasvírs voru 77% og 58% hærri, í þessari röð, hjá konum en körlum; hins vegar var samhengið milli kyns og ledípasvírs ekki talið klínískt marktækt.

Aldraðir
Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndi að á aldursbilinu (18 til 80 ára) sem skoðað var hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ledípasvíri, sófosbúvíri eða GS-331007. Klínískar rannsóknir á ledípasvíri/sófosbúvíri fóru fram á 235 sjúklingum (8,6% af heildarfjölda sjúklinga) sem voru 65 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi
Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efnisþáttum Harvoni samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 21.

Tafla 21: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri, GS-331007 og ledípasvíri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

	HCV-neikvæðir einstaklingar					**HCV-sýktir einstaklingar**	
	Vægt skert nýrna-starfsemi (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/ mín./ 1,73 m^2)	Í meðallagi alvarlega skert nýrna-starfsemi (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/ mín./ 1,73 m^2)	Alvarlega skert nýrna-starfsemi (eGFR < 30 ml/ mín./ 1,73 m^2)	**Lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar**		Alvarlega skert nýrna-starfsemi (eGFR < 30 ml/ mín./ 1,73 m^2)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar
				Skömmtun 1 klst. fyrir blóðskilun	**Skömmtun 1 klst. eftir blóðskilun**		
Sófosbúvír	1,6-föld ↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,9-föld ↑
GS-331007	1,6-föld ↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	≥ 10-föld ↑	≥ 20-föld ↑	~6-föld ↑	23-föld↑
Ledípasvír	-	-	↔	-	-	-	1,6-föld ↑

↔ gefur ekki til kynna klínískt marktækar breytingar á útsetningu ledípasvírs.

Lyfjahvörf ledípasvírs voru rannsökuð með stökum 90 mg skammti af ledípasvíri hjá HCV neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault, miðgildi [á bilinu] CrCl 22 [17-29] ml/mín.).

Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum sjúklingum með vægt (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73m^2), í meðallagi alvarlega (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m^2), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m^2) og sjúklingum með lokastigsnýrnabilun (ESRD) sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m^2). GS-331007 er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdráttarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. u.þ.b. 18% af gefnum skammti.

Hjá HCV-sýktum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri í 12 vikur (n=18) voru lyfjahvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 voru rannsökuð hjá HCV-sýktum sjúklingum með lokastigs nýrnabilun sem krefst blóðskilunar sem fengu meðferð með ledípasvíri/sófosbúvíri (n=94) í 8, 12 og 24 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á ledípasvíri/sófosbúvíri.

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf ledípasvírs voru rannsökuð með stökum 90 mg skammti af ledípasvíri hjá HCV neikvæðum sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur C). Útsetning ledípasvírs í blóðvökva (AUC_{inf}) var svipuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi í samanburðarhóp. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur (þar með talin vantempruð skorpulifur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ledípasvíri.

Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC_{0-24} gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærri við meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC_{0-24} gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærri, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum sjúklingum sýndu að skorpulifur (þar með talin vantempruð skorpulifur) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

Líkamsþyngd
Líkamsþyngd hafði ekki veruleg áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Útsetning fyrir ledípasvíri minnkar eftir því sem líkamsþyngd eykst en þessi áhrif eru ekki talin klínískt marktæk.

Börn
Ledípasvír, sófosbúvír, og GS-331007 útsetningar hjá börnum 3 ára og eldri voru svipaðar og hjá þeim fullorðnu í 2/3 fasa rannsóknum, eftir meðferð með ledípasvír/sófosbúvír. 90% öryggismörk hlutfalla margfeldismeðaltala minnstu fervika (geometric least-squares mean ratios) fyrir allar lyfjahvarfabreytur sem skiptu máli voru innan fyrirfram skilgreindra marka fyrir hvað teldist svipað, þ.e. innan við tvöfaldur munur (50% til 200%), að undanskildu C_{tau} fyrir ledípasvír hjá börnum 12 ára og eldri, sem var 84% hærra (90% öryggismörk: 168% til 203%), en það var ekki talið skipta máli klínískt.

Lyfjahvörf ledípasvírs, sófosbúvírs og GS-331007 hafa ekki verið staðfest hjá börnum < 3 ára (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ledípasvír

Ekki varð vart við eiturverkanir í neinu marklíffæri í rannsóknum með ledípasvíri hjá rottum og hundum við AUC útsetningu sem nam u.þ.b. 7 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Ledípasvír olli ekki eiturverkunum á erfðaefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitilfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum.

Ledípasvír olli ekki krabbameinsvaldandi áhrifum í 26 vikna rasH2 rannsókninni á genskeyttum músum við útsetningu sem var allt að 26-falt meiri en útsetning hjá mönnum eða í 2 ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum við útsetningu sem var allt að 8-falt meiri en útsetning hjá mönnum.

Ledípasvír hafði engar aukaverkanir á æxlun og frjósemi. Hjá kvenkyns rottum dró lítillega úr meðalfjölda gulbúa og hreiðrunarstöðum við útsetningu móður sem var 6-föld á við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Á því stigi þar sem ekki varð vart við nein áhrif nam AUC útsetning fyrir ledípasvíri u.þ.b. 7- og 3-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt, hjá karldýrum og kvendýrum, í þessari röð.

Ekki varð vart við nein fósturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturverkunum á þroska með ledípasvíri hjá rottum og kanínum.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu, við skammta sem ollu eiturverkunum á móður, varð vart við minni meðallíkamsþyngd og þyngdaraukningu hjá afkvæmum rotta ef um útsetningu var að ræða í legi (með skömmtun móður) og við mjólkurgjöf (með móðurmjólk) við útsetningu móður sem nam 4 sinnum útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Engin áhrif komu fram á lifun, líkamlegan þroska og atferlisþroska og æxlunargetu hjá afkvæmum þegar móðir varð fyrir svipaðri útsetningu og útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Við lyfjagjöf hjá mjólkandi rottum greindist ledípasvír í blóðvökva rotta sem voru á spena, líklega vegna útskilnaðar ledípasvírs með mjólk.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir sem gerðar voru til að meta áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að ledípasvír getur verið mjög þrávirkt og safnast upp í lífríkinu í miklum mæli (sjá kafla 6.6).

Sófosbúvír

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum, ollu stórir skammtar af 1:1 fjölhverfublöndu aukaverkunum á lifur (hundar) og hjarta (rottur) og aukaverkunum í þörmum (hundar). Ekki var hægt að greina útsetningu fyrir sófosbúvíri í rannsóknum á nagdýrum, líklega vegna mikillar esteravirkni; hins vegar var útsetning fyrir megin umbrotsefninu GS-331007 við skammta sem valda aukaverkunum 16 sinnum (rottur) og 71 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum við útsetningu sem var 5 sinnum (rottur) og 16 sinnum (hundar) meiri en klínísk útsetning. Ekkert kom fram varðandi lifur eða hjarta í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum við útsetningu sem var 17 sinnum (mýs) og 9 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning.

Sófosbúvír olli ekki eiturverkunum á erfðaefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, á borð við stökkbreytingar baktería og litningabreytingar þegar notast var við eitilfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr músum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum gáfu ekki til kynna nein krabbameinsvaldandi áhrif sófosbúvírs þegar það er gefið í skömmtum allt að 600 mg/kg/dag hjá músum og 750 mg/kg/dag hjá rottum. Útsetning fyrir GS-331007 í þessum rannsóknum var allt að 17 sinnum (mýs) og 9 sinnum (rottur) meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Sófosbúvír hafði engin áhrif á lífvænleika fóstra eða fósturvísa eða á frjósemi hjá rottum og reyndist ekki hafa vanskapandi áhrif í rannsóknum á þroska hjá rottum og kanínum. Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska hjá afkvæmum rotta. Í rannsóknum á kanínum var útsetningin fyrir sófosbúvíri 6 sinnum sú útsetning sem búist var við. Í rannsóknum á rottum var ekki unnt að ákvarða útsetningu fyrir sófosbúvíri en útsetningarmörk byggð á megin umbrotsefni hjá mönnum voru u.þ.b. 5 sinnum meiri en klínísk útsetning við 400 mg af sófosbúvíri.

Afleitt efni sófosbúvírs fluttist í gegnum legköku hjá þunguðum rottum og yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kyrniskjarnar

Kópóvidon
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellúlósi
Króskarmellósanatríum
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Almenn bútýleruð metakrýlatsamfjölliða
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Harvoni 33,75 mg/150 mg og 45 mg/200 mg húðað kyrni kemur í pólýester/ál/pólýetýlenfilmu skammtapokum í öskjum. Hver askja inniheldur 28 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið getur haft í för með sér áhættu fyrir lífríkið (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/004
EU/1/14/958/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. nóvember 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 01. ágúst 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og er birtur í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur
ledípasvír/sófosbúvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg ledípasvír og 400 mg sófosbúvír.

3 HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur.
84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/958/002 84 (3 glös með 28) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur
ledípasvír/sófosbúvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg ledípasvír og 200 mg sófosbúvír.

3 HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/003 28 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRANIR Á ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapoka
ledípasvír/sófosbúvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki með húðuðu kyrni inniheldur 33,75 mg ledípasvír og 150 mg sófosbúvír.

3 HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 skammtapokar í öskju.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/004 28 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapokum [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS

Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapoka
ledípasvír/sófosbúvír
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER < FRAMLAG OG FRAMLEIÐSLUKÓÐAR>

Lot

5. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU

6. ANNAÐ

GILEAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRANIR Á ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapoka
ledípasvír/sófosbúvír

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki af húðuðu kyrni inniheldur 45 mg ledípasvír og 200 mg sófosbúvír.

3 HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 skammtapokar í öskju.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/958/005 28 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapokum [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapoka
ledípasvír/sófosbúvír
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER < FRAMLAG OG FRAMLEIÐSLUKÓÐAR>

Lot

5. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU

6. ANNAÐ

GILEAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur
Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur
ledípasvír/sófosbúvír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Harvoni og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Harvoni
3. Hvernig nota á Harvoni
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Harvoni
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vinsamlega athugið að hafi Harvoni verið ávísað handa barninu þínu eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið þitt (vinsamlega lesið „barnið þitt“ í stað „þú“ í þessu tilviki).

1. Upplýsingar um Harvoni og við hverju það er notað

Harvoni er lyf sem inniheldur virku innihaldsefnin ledípasvír og sófosbúvír. Harvoni er gefið til þess að meðhöndla langvinna (langtíma) sýkingu af völdum lifrarbólguveiru C hjá **fullorðnum** og **börnum 3 ára og eldri.**

Lifrarbólga C er veirusýking í lifur. Virku innihaldsefnin í lyfinu vinna saman með því að blokka tvö ólík prótín sem veiran þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér og gera líkamanum þannig mögulegt að losna endanlega við sýkinguna.

Harvoni er stundum tekið með öðru lyfi, ríbavírini.

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Harvoni. Ef spurningar vakna um lyfin skal spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Harvoni

Ekki má nota Harvoni

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir ledípasvíri, sófosbúvíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

- **Ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:**
  - **rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum);
  - **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi);
  - **karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
  - **rósúvastatín** (lyf notað til að meðhöndla hátt kólesteról).

➔ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki taka Harvoni og láta lækninn vita tafarlaust.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn veit hvort eitthvað af eftirfarandi á við um þig. Það verður tekið til greina áður en meðferð er hafin með Harvoni.

- **aðrir lifrarkvillar** auk lifrarbólgu C, t.d.:
  - **ef þú bíður eftir lifrarígræðslu;**
  - **ef þú ert með, eða hefur verið með, lifrarbólgu B veirusýkingu**, þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
- **nýrnakvillar eða ef þú ert í blóðskilunarmeðferð,** þar sem Harvoni hefur ekki verið fyllilega prófað á sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla;
- **áframhaldandi meðferð við HIV sýkingu,** þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Harvoni er notað ef:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Harvoni er nauðsynleg, gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfseminni.
- þú ert með sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða breyta sykursýkislyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Harvoni. Hjá sumum sykursýkissjúklingum hafa sykurgildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Harvoni er hafin.

Segðu lækninum strax frá því ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægan eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir
- mæði eða versnandi mæði sem fyrir var
- brjóstverk
- sundl
- hjartsláttarónot
- næstum yfirlið eða yfirlið

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Harvoni. Þetta er til þess að:

- Gera lækninum kleift að ákveða hvort þú skulir taka Harvoni og hversu lengi;
- Gera lækninum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrarbólguveiru C.

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum yngri en 3 ára. Notkun Harvoni hjá börnum undir 3 ára aldri hefur enn ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Harvoni

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að læknirinn þurfi að taka blóðprufur oftar til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Meðferð við lifrarbólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemina og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að læknirinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Harvoni er hafin.

Ef óvissa er um töku annarra lyfja skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing.

Tiltekin lyf skal ekki taka með Harvoni.

- **Ekki má taka önnur lyf sem innihalda sófosbúvír, eitt virku efnanna í Harvoni.**

- **Látið lækninn eða lyfjafræðing vita** ef einhver eftirtalinna lyfja eru tekin:
  - **amíódarón**, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt;
  - **tenófóvír dísóproxíl fúmarat** eða lyf sem innihalda tenófóvír dísóproxíl fúmarat, notuð til að meðhöndla HIV sýkingu
  - **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla;
  - **dabigatran**, notað til blóðþynningar
  - **statín,** notuð til að meðhöndla hátt kólesteról
  - **rífapentín** (sýklalyf notað við meðferð sýkinga, m.a. berkla)
  - **oxkarbasepín** (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
  - **típranavír** (lyf notað til að meðhöndla HIV sýkingu).

Ef Harvoni er tekið með einhverjum af þessum lyfjum getur það valdið því að lyf sem þú tekur virka ekki á réttan hátt eða aukaverkanir kunna að versna. Hugsanlegt er að læknirinn verði að gefa þér annað lyf eða aðlaga skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði.** Þar á meðal eru:
  - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnesíumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Harvoni.
  - prótonpumpuhemlar (svo sem ómeprazól, lansoprazól, rabeprazól, pantóprazól og esómeprazól). Þau skal taka á sama tíma og Harvoni. Takið ekki prótonpumpuhemla á undan Harvoni. Læknirinn kann að láta þig fá annað lyf eða breyta skammtinum af lyfinu sem þú tekur.
  - H_2-viðtakablokkar (svo sem famótidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín). Læknirinn kann að láta þig fá annað lyf eða breyta skammtinum af lyfinu sem þú tekur.

Þessi lyf kunna að draga úr magni ledípasvírs í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun læknirinn annaðhvort láta þig fá annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða vélindabakflæði, eða ráðleggja þér hvernig og hvenær megi taka lyfið.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif Harvoni á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Forðast verður þungun ef Harvoni er tekið ásamt ríbavírini. Mjög mikilvægt er að lesa afar vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Ríbavírin getur haft mjög skaðleg áhrif á ófætt barn. Þess vegna verður að gera sérstakar varúðarráðstafanir við ástundun kynlífs ef hætta er á að þú verðir þunguð.

- Þú eða maki þinn verðið að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með Harvoni ásamt ríbavírini og í nokkurn tíma eftir það. Mjög mikilvægt er að lesa mjög vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Spurðu lækninn um örugga getnaðarvörn sem hentar þér.
- Ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur með Harvoni og ríbavírini eða á næstu mánuðum á eftir verður að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Brjóstagjöf

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Harvoni. Ekki er þekkt hvort ledípasvír eða sófosbúvír, virku innihaldsefnin tvö í Harvoni, berast í brjóstamjólk hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir þreytu eftir töku Harvoni ættir þú ekki að taka þátt í neinum athöfnum sem krefjast einbeitingar, ekki skal til dæmis keyra bíl, hjóla eða nota vélar.

Harvoni 90 mg/400 mg og 45/200 mg filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa

- **Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.**

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðaðar töflur innihalda appelsínugult litarefni (sunset yellow FCF) (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum

- **Láttu lækninn vita ef þú ert með ofnæmi fyrir** sunset yellow FCF, sem einnig er kallað „E110“, áður en þú tekur þetta lyf.

Harvoni inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Harvoni

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Nota skal Harvoni eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ráðlagður skammtur af Harvoni **fyrir fullorðna er ein 90 mg/400 mg filmuhúðuð tafla einu sinni á dag.** Læknirinn mun segja þér í hve margar vikur þú átt að nota Harvoni.

Ráðlagður skammtur af Harvoni fyrir börn 3 ára og eldri er byggður á þyngd. Nota skal Harvoni eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Gleypa skal töfluna/töflurnar í heilu lagi með eða án matar. Ekki tyggja, mylja eða brjóta töfluna vegna þess að hún er mjög beisk á bragðið. Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú átt erfitt með að gleypa töflur.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf skaltu taka það að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir Harvoni.

Ef þú tekur prótonpumpuhemil skaltu taka prótonpumpuhemilinn á sama tíma og Harvoni. Takið ekki á undan Harvoni.

Ef þú kastar upp eftir töku Harvoni kann það að hafa áhrif á magn Harvoni í blóðinu. Þetta kann að skerða virkni Harvoni.

- Ef þú kastar upp **innan við 5 klst. eftir** töku Harvoni skaltu taka annan skammt.
- Ef þú kastar upp **meira en 5 klst. eftir** töku Harvoni þarftu ekki að taka annan skammt fyrr en komið er að næstu skammtatöku samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Harvoni en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu töfluglasið með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Harvoni

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú tókst Harvoni síðast:

- **Ef það uppgötvast innan 18 klst.** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Harvoni verður að taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- **Ef liðið hafa 18 klst. eða meira** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Harvoni skal bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Harvoni

Ekki má hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrarbólguveiru C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum. Ef þú tekur Harvoni getur verið að þú finnir fyrir einni eða fleiri af þeim aukaverkunum sem fram koma hér á eftir:

Mjög algengar aukaverkanir
(kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- þreyta

Algengar aukaverkanir
(kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- útbrot

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með Harvoni stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofsabjúgur).

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með sófosbúvíri stendur:

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrur í munni, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Harvoni

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP". Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Harvoni inniheldur

- **Virku innihaldsefnin eru** ledípasvír og sófosbúvír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg ledípasvír og 400 mg sófosbúvír eða 45 mg ledípasvír og 200 mg sófosbúvír.

- **Önnur innihaldsefni**
  Töflukjarni
  Kópóvidon, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellúlósi, króskarmellósanatríum, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.

  Filmuhúð
  Pólývínylalkóhól, títantvíoxíð, makrógól, talkúm, og aðeins fyrir 90 mg/400 mg töfluna; sunset yellow FCF litarefni (E110).

Lýsing á útliti Harvoni og pakkningastærðir

Harvoni 90 mg/400 mg filmuhúðuðu töflurnar eru appelsínugular, tígullaga töflur, ígreyptar með „GSI" á annarri hliðinni og „7985" á hinni. Taflan er um það bil 19 mm löng og 10 mm breið.

Harvoni 45 mg/200 mg filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar, hylkislaga töflur, ígreyptar með „GSI" á annarri hliðinni og „HRV" á hinni. Taflan er um það bil 14 mm löng og 7 mm breið.

Hvert glas inniheldur þurrkefni úr kísilhlaupi sem geyma þarf í glasinu til þess að vernda töflurnar. Þurrkefni úr kísilhlaupi er í sérstökum skammtapoka eða hylki og það má ekki gleypa.
Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:
- ytri öskjur sem innihalda 1 glas af 28 filmuhúðuðum töflum fyrir 90 mg/400 mg og 45 mg/200 mg.
- ytri öskjur sem innihalda 3 glös af 28 (84) filmuhúðuðum töflum aðeins fyrir 90 mg/400 mg.
  Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park

Carrigtohill
County Cork
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France
Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland
Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20718 36 98

Norge
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Suomi/Finland
Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapoka
Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapoka
ledípasvír/sófosbúvír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Harvoni og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Harvoni
3. Hvernig nota á Harvoni
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Harvoni
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vinsamlega athugið að hafi Harvoni verið ávísað handa barninu þínu eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið þitt (vinsamlega lesið „barnið þitt“ í stað „þú“ í þessu tilviki).

1. Upplýsingar um Harvoni og við hverju það er notað

Harvoni kyrni er lyf sem inniheldur virku efnin ledípasvír og sófosbúvír sem eru gefin í formi sem kyrni. Harvoni er gefið til þess að meðhöndla langvinna (langtíma) sýkingu af völdum lifrarbólguveiru C hjá **fullorðnum** og **börnum 3 ára og eldri.**

Lifrarbólga C er veirusýking í lifur. Virku innihaldsefnin í lyfinu vinna saman með því að blokka tvö ólík prótín sem veiran þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér og gera líkamanum þannig mögulegt að losna endanlega við sýkinguna.

Harvoni er stundum tekið með öðru lyfi, ríbavírini.

Mjög mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla með hinum lyfjunum sem þú munt taka með Harvoni. Ef spurningar vakna um lyfin skal spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Harvoni

Ekki má nota Harvoni

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir ledípasvíri, sófosbúvíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

- **Ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:**
  - **rifampicín og rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum);
  - **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi);
  - **karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
  - **rósúvastatín** (lyf notað til að meðhöndla hátt kólesteról).

➔ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki taka Harvoni og láta lækninn vita tafarlaust.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn veit hvort eitthvað af eftirfarandi á við um þig. Það verður tekið til greina áður en meðferð er hafin með Harvoni.

- **aðrir lifrarkvillar** auk lifrarbólgu C, t.d.:
  - **ef þú bíður eftir lifrarígræðslu;**
  - **ef þú ert með, eða hefur verið með, lifrarbólgu B veirusýkingu**, þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
- **nýrnakvillar eða ef þú ert í blóðskilunarmeðferð,** þar sem Harvoni hefur ekki verið fyllilega prófað á sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla;
- **áframhaldandi meðferð við HIV sýkingu,** þar sem læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Harvoni er notað ef:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Harvoni er nauðsynleg, gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfseminni.
- þú ert með sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða breyta sykursýkislyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Harvoni. Hjá sumum sykursýkissjúklingum hafa sykurgildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Harvoni er hafin.

Segðu lækninum strax frá því ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægan eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir
- mæði eða versnandi mæði sem fyrir var
- brjóstverk
- sundl
- hjartsláttarónot
- næstum yfirlið eða yfirlið

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Harvoni. Þetta er til þess að:

- Gera lækninum kleift að ákveða hvort þú skulir taka Harvoni og hversu lengi;
- Gera lækninum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrarbólguveiru C.

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum yngri en 3 ára. Notkun Harvoni hjá börnum undir 3 ára aldri hefur enn ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Harvoni

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að læknirinn þurfi að taka blóðprufur oftar til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Meðferð við lifrarbólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemina og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að læknirinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Harvoni er hafin.

Ef óvissa er um töku annarra lyfja skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing.

Tiltekin lyf skal ekki taka með Harvoni.

- **Ekki má taka önnur lyf sem innihalda sófosbúvír, eitt virku efnanna í Harvoni.**

- **Látið lækninn eða lyfjafræðing vita** ef einhver eftirtalinna lyfja eru tekin:
  - **amíódarón**, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt;
  - **tenófóvír dísóproxíl fúmarat** eða lyf sem innihalda tenófóvír dísóproxíl fúmarat, notuð til að meðhöndla HIV sýkingu
  - **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla
  - **dabigatran**, notað til blóðþynningar
  - **statín,** notuð til að meðhöndla hátt kólesteról
  - **rífapentín** (sýklalyf notað við meðferð sýkinga, m.a. berkla)
  - **oxkarbasepín** (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog)
  - **típranavír** (lyf notað til að meðhöndla HIV sýkingu).

Ef Harvoni er tekið með einhverjum af þessum lyfjum getur það valdið því að lyf sem þú tekur virka ekki á réttan hátt eða aukaverkanir kunna að versna. Hugsanlegt er að læknirinn verði að gefa þér annað lyf eða aðlaga skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði.** Þar á meðal eru:
  - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnesíumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Harvoni.
  - prótonpumpuhemlar (svo sem ómeprazól, lansoprazól, rabeprazól, pantóprazól og esómeprazól). Þau skal taka á sama tíma og Harvoni. Takið ekki prótonpumpuhemla á undan Harvoni. Læknirinn kann að láta þig fá annað lyf eða breyta skammtinum af lyfinu sem þú tekur.
  - H_2-viðtakablokkar (svo sem famótidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín). Læknirinn kann að láta þig fá annað lyf eða breyta skammtinum af lyfinu sem þú tekur.

Þessi lyf kunna að draga úr magni ledípasvírs í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun læknirinn annaðhvort láta þig fá annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða vélindabakflæði, eða ráðleggja þér hvernig og hvenær megi taka lyfið.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif Harvoni á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Forðast verður þungun ef Harvoni er tekið ásamt ríbavírini. Mjög mikilvægt er að lesa afar vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Ríbavírin getur haft mjög skaðleg áhrif á ófætt barn. Þess vegna verður að gera sérstakar varúðarráðstafanir við ástundun kynlífs ef hætta er á að þú verðir þunguð.

- Þú eða maki þinn verðið að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með Harvoni ásamt ríbavírini og í nokkurn tíma eftir það. Mjög mikilvægt er að lesa mjög vandlega kaflann „Meðganga“ í fylgiseðlinum með ríbavírini. Spurðu lækninn um örugga getnaðarvörn sem hentar þér.
- Ef þú eða maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur með Harvoni og ríbavírini eða á næstu mánuðum á eftir verður að hafa tafarlaust samband við lækninn.

Brjóstagjöf

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur með Harvoni. Ekki er þekkt hvort ledípasvír eða sófosbúvír, virku innihaldsefnin tvö í Harvoni, berast í brjóstamjólk hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir þreytu við töku Harvoni ættir þú ekki að taka þátt í neinum athöfnum sem krefjast einbeitingar, ekki skal til dæmis keyra bíl, hjóla eða nota vélar.

Harvoni kyrni inniheldur laktósa.

- **Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.**

Harvoni kyrni inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Harvoni

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Nota skal Harvoni eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Læknirinn mun segja þér í hve margar vikur þú átt að nota Harvoni og hversu marga skammtapoka þú ættir að taka.

Ráðlagður skammtur er **allt innihald skammtapokans(anna), einu sinni á dag** með eða án matar.

Að gefa Harvoni kyrni með mat til að auðvelda inntöku:

1. Haldið skammtapokanum og látið klippilínuna vísa upp
2. Hristið skammtapokann varlega til að jafna út innihald
3. Rífið upp skammtapokann eftir klippilínunni, eða notið skæri til að klippa eftir klippilínunni
4. Hellið varlega öllu innihaldi skammtapokans í eina skeiðarfylli eða fleiri af ósúrum mjúkum mat eins og súkkulaðisíróp, stappaðar kartöflur eða ís við eða undir herbergishita
5. Tryggið að ekkert kyrni verði eftir í skammtapokanum
6. Takið allt kyrnið innan 30 mínútna eftir að hafa blandað því varlega saman við mat
7. Kyngið blöndu matar og kyrnis án þess að tyggja til að forðast beiskt bragð. Verið viss um að allur maturinn sé borðaður.

Að gefa Harvoni kyrni án matar eða vatns eða með vatni til að auðvelda inntöku:

1. Haldið skammtapokanum og látið klippilínuna vísa upp
2. Hristið skammtapokann varlega til að jafna út innihald
3. Rífið upp skammtapokann eftir klippilínunni, eða notið skæri til að klippa eftir klippilínunni
4. Hægt er að taka kyrnið beint í munn og kyngja án þess að tyggja til að forðast beiskt bragð eða með ósúrum vökvum á borð við vatn. **Notið ekki** ávaxtasafa, til dæmis epla, trönuberja, vínberja, appelsínu eða ananas þar sem þeir eru súrir og ætti ekki að nota
5. Tryggið að ekkert kyrni verði eftir í skammtapokanum
6. Kyngið öllum kyrninu.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf skaltu taka það að minnsta kosti 4 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir Harvoni.

Ef þú tekur prótonpumpuhemil skaltu taka prótonpumpuhemilinn á sama tíma og Harvoni. Takið ekki á undan Harvoni.

Ef þú kastar upp eftir töku Harvoni kann það að hafa áhrif á magn Harvoni í blóðinu. Þetta kann að skerða virkni Harvoni.

- Ef þú kastar upp **innan við 5 klst. eftir** töku Harvoni skaltu taka annan skammt.
- Ef þú kastar upp **meira en 5 klst. eftir** töku Harvoni þarftu ekki að taka annan skammt fyrr en komið er að næstu skammtatöku samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Harvoni en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða næstu bráðavakt til þess að fá ráðleggingar. Hafðu skammtapokann með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Harvoni

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú tókst Harvoni síðast:

- **Ef það uppgötvast innan 18 klst.** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Harvoni verður að taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- **Ef liðið hafa 18 klst. eða meira** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Harvoni skal bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Harvoni

Ekki má hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrarbólguveiru C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum. Ef þú tekur Harvoni getur verið að þú finnir fyrir einni eða fleiri af þeim aukaverkunum sem fram koma hér á eftir:

Mjög algengar aukaverkanir
(kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- þreyta

Algengar aukaverkanir
(kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- útbrot

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með Harvoni stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofsabjúgur).

Önnur áhrif sem geta komið fram meðan á meðferð með sófosbúvíri stendur:

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).
- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrur í munni, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Harvoni

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP". Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Harvoni inniheldur

Virku innihaldsefnin eru ledípasvír og sófosbúvír.
- **Harvoni 33,75 mg/150 mg húðað kyrni í skammtapoka** inniheldur 33,75 mg ledípasvír og 150 mg sófosbúvír.
- **Harvoni 45 mg/200 mg húðað kyrni í skammtapoka** inniheldur 45 mg ledípasvír og 200 mg sófosbúvír.
- **Önnur innihaldsefni** eru kópóvidon, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellúlósi, króskarmellósanatríum, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósi, talkúm, títantvíoxíð, makrógól, gult járnoxíð, rautt járnoxíð, amínó-metakrýlatsamfjölliða

Lýsing á útliti Harvoni og pakkningastærðir

Kyrnið er appelsínugult í skammtapoka.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:
- hver askja inniheldur 28 skammtapoka

Markaðsleyfishafi
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France
Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland
Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20718 36 98

Norge
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Suomi/Finland
Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8 000 113700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).